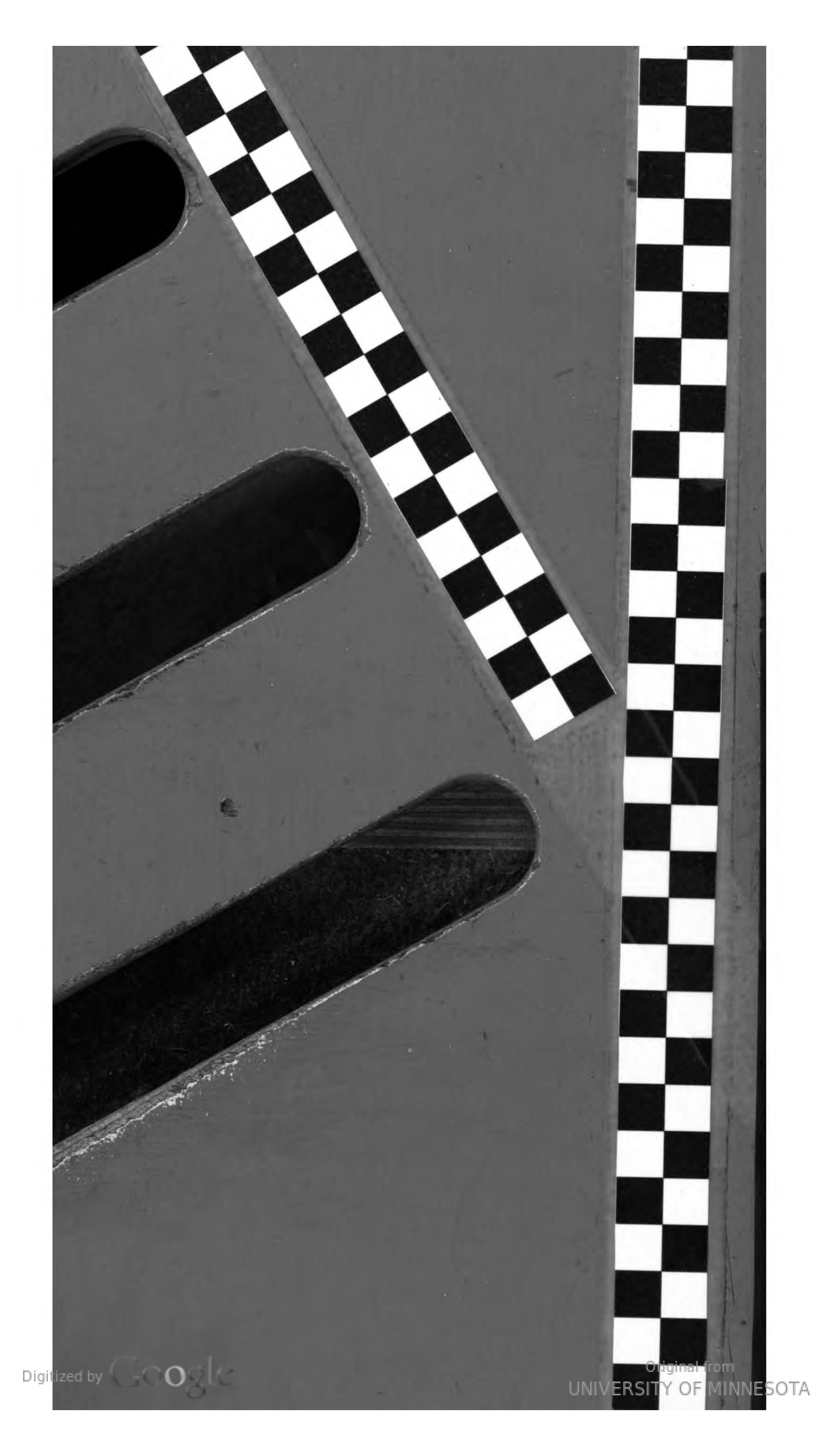




Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin

Herausgegeben von

E. Abderhalden-Halle, **E. Enderlen**-Würzburg, **O. Lubarsch**-Berlin, **C. v. Noorden**-Frankfurt a. M., **E. Payr**-Leipzig, **C. Pirquet**-Wien, **F. Sauerbruch**-München, **A. Schittenhelm**-Kiel, **W. Straub**-Freiburg, **W. Trendelenburg**-Tübingen, **P. Uhlenhuth**-Straßburg

Elfter Band

Mit 116 Textabbildungen und 1 Tafel

Redigiert

von

C. Pirquet und **A. Schittenhelm**



Berlin

Verlag von Julius Springer

1920



Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig



Inhaltsverzeichnis.



(Aus dem physiologischen Institut in Tübingen.)

Zur Methodik vorübergehender Ausschaltung peripherer Nerven.

(Anwendung von Ammoniak).

Von

Dr. med. **L. Schall.**

(Eingegangen am 17. Januar 1920.)

In der letzten Veröffentlichung der Versuche über langdauernde Nervenausschaltungen für chirurgische Zwecke[19]) erwähnt Trendelenburg außer der von ihm angegebenen Gefriermethode und der in seiner Arbeit mit einer Versuchsreihe belegten Alkoholeinwirkung kurz die Möglichkeit, durch Anwendung von Ammoniak eine langdauernde reizlose Ausschaltung peripherer Nerven mit völliger Funktionsaufhebung, vielleicht ohne Degeneration zu erzielen. Auf seine Veranlassung habe ich in dieser Richtung Versuche gemacht, über deren Ergebnis ich im folgenden kurz berichten möchte.

Die Literatur über die Wirkung von Ammoniak auf den Nerven weist anfänglich große Unstimmigkeiten auf, die neuerdings jedoch einer ziemlich einheitlichen Anschauung weichen mußten. Eckhard[2]) spricht bei seinen Untersuchungen über die chemische Reizung der motorischen Froschnerven seine Verwunderung aus, daß es im Gegensatz zu andern Alkalien mit Ammoniak nicht gelingt, selbst in hohen Konzentrationen Zuckungen der Muskulatur vom Nerven aus zu erhalten. Er stellt sich damit in Widerspruch zu der Ansicht Humboldts[1]), der bei seinen schon 1797 veröffentlichten Untersuchungen dem Ammoniak eine nervenerregende Wirkung zuschreibt, allerdings in geringerem Grade, als er nach anderen Eigenschaften des Ammoniaks erwartet hatte.

Im Anschluß an Eckhards Veröffentlichung entspann sich ein lebhafter Streit über die Frage, ob dem Ammoniak nervenerregende Wirkung zukomme oder nicht. Funke[5]) spricht dem Ammoniak eine sichere, wenn auch schwache Nervenreizung zu (Auslösung einer Zuckung sowie eines mäßigen, aber anhaltenden Tetanus beim Betupfen) und erklärt die Wirkung auf den Muskel im Gegensatz dazu für gering. Kühne[6]) tritt dieser Ansicht energisch entgegen und zeigt bei einwandfreier Versuchsanordnung jegliches Fehlen einer erregenden Wirkung bei Anwendung von Ammoniak in flüssiger und in Gasform in jeder Konzentration. Desgleichen widerlegt er die von Schelske[7]) geäußerte Ansicht, daß das Ammoniak nur auf den vertrocknenden Nerven eine erregende Wirkung habe. Er kann die Untersuchungen von Harless[3]) bestätigen, daß die durch Vertrocknen des Nerven auftretenden Zuckungen durch Ammoniak im Gegenteil fast momentan beendet werden. Des weiteren gelang es Kühne, die elektrische Erregbarkeit durch Anwendung von Ammoniak aufzuheben, ein Be-





fund, den Harless ebenfalls in seiner ersten Arbeit schon erhoben hatte. Dieser untersucht die Verhältnisse systematisch in einer groß angelegten Arbeit[4]). Auch er findet dem Aufhören der Erregbarkeit vorausgehend ein Stadium der Reizung, besonders deutlich bei Anwendung verdünnter Lösungen. Außerdem unterscheidet er neben dieser lokalen Wirkung mit anfänglicher Erregung und darauffolgendem Tod eine Fernwirkung mit Schwächung und späterer Verstärkung der Reizempfänglichkeit. Über die Ausdehnung der Einwirkung des nur in flüssiger Form angewandten Ammoniaks erhält er durch Anwendung einer mit Carmin gesättigten Lösung Aufschluß und weist auf die interessante Tatsache hin, daß eine Tiefendurchdringung des Nerven mit der Flüssigkeit nicht stattfindet.

Eine weitere Untersuchung von Abeking[9]) versucht nachzuweisen, daß es zu einem sofortigen Absterben nicht komme. Zweifellos fehle eine Erregung des Nerven bei der Ammoniakanwendung. Versuche am Säugetiernerven scheitern an technischen Schwierigkeiten. Ranke[10]) bestätigt die von Harless gefundene Erregbarkeitserhöhung vor dem eintretenden Tod. Gad[12]) weist analog mit Grützners[11]) Versuchen, der verschiedene Wirkung chemischer Agenzien auf sensible und motorische Nerven beschreibt, ein solch verschiedenes Verhalten auch für das Ammoniak nach. Er findet bei Einwirkung desselben auf den Vagus eine starke Reizwirkung, vollkommen identisch anderen intensiven chemischen oder mechanischen Reizen. Spilmann und Luchsinger[13]) bestätigen die vorübergehende Erregbarkeitssteigerung des Nerven bei Ammoniakanwendung.

Emanuel[15]) prüfte die sämtlichen aufgeworfenen Fragen über die Ammoniakwirkung auf den Nerven nach. Er bestätigte die Versuche Kühnes und anderer über das Fehlen eines Reizes am motorischen Nerven, und weist auch das Fehlen einer negativen Schwankung nach. Nicht bestätigen kann er die Erregbarkeitssteigerung zu Beginn der Einwirkung. Er findet jedoch, daß nach schon geschwundener Leitfähigkeit die Erregbarkeit noch besteht und nur allmählich absinkt. Außer dem raschen Eintritt der Narkose würde sich also das Ammoniak in diesem Punkte von anderen chemischen Reagenzien nicht wesentlich unterscheiden. Eine Restitution des abgetöteten Nerven wird innerhalb 3 Tagen nicht beobachtet. Auch am Warmblüternerven findet Emanuel analoge Verhältnisse. Sensible Erregung, durch Blutdruckregistrierung nachgewiesen, tritt nicht auf, wird, im Gegensatz zu Gad, auch am Vagus nicht festgestellt. Fröhlich[16]) kann die Resultate von Emanuel nur in vollem Umfange bestätigen und die Ammoniakanwendung wie die Narkose zu reizloser Ausschaltung sensibler und motorischer Nerven empfehlen im Gegensatz zur Anwendung von Kälte und Elektrotonus.

Von besonderem Interesse sind für uns die Untersuchungen Bethes[14]). Er benutzte das Ammoniak bei seinen Untersuchungen über Nervendegeneration und es gel ng ihm nachzuweisen, daß eine Leitungsunterbrechung zunächst ohne Degeneration des peripheren Nerven möglich sei, ein Beweis für seinen Satz, daß nicht die Unterbrechung des Zusammenhangs mit der Ganglienzelle, dem „trophischen Zentrum" Wallers, die Degeneration bedingt, sondern die örtliche Schädigung, das Trauma, der betroffenen Nervenstrecke. Er experimentiert am Hundeischiadicus und wendet das Ammoniak in Gasform an bis zur völligen Leitungsaufhebung in zentraler und peripherer Richtung. Er findet nun, daß bei vollkommen aufgehobener Leitfähigkeit peripher dreimal mehr Fasern als an der Einwirkungsstelle noch nach 12 Tagen erhalten sind, während er bei Durchschneidung schon nach 4 Tagen einen vollkom-



menen Verlust primärer Färbbarkeit im ganzen peripheren Nerven nachweisen kann. Ja, als er zentral von der Ammoniakeinwirkungsstelle eine Durchschneidung ausführte, wurde die von derselben herrührende absteigende Degeneration dort sogar aufgehoben. Bei zu starker Ammoniakeinwirkung bekommt Bethe allerdings auch Degeneration wie bei Durchfrierung, Verbrühung usw. Ich werde mich mit diesen interessanten Befunden später noch kurz befassen.

Für uns handelt es sich, vom Standpunkt des Chirurgen aus, bei der Frage der Ausschaltung peripherer Nerven mit Ammoniak darum, ob eine langdauernde Ausschaltung mit späterer möglichst vollständiger Restitution bei einwandfreier Asepsis zu erzielen ist. Die Gefriermethode Trendelenburgs hatte diese Forderung in weitgehendem Maße erfüllt. Die Fragestellung war daher enger begrenzt die, ob die Ausschaltung mit Ammoniak gegenüber jener irgendwelche Vorteile aufzuweisen hat. Ein solcher Vorteil wäre zweifellos gewesen, wenn eine langdauernde Ausschaltung sich hätte ermöglichen lassen, ohne daß die Fasern des peripheren Nervenstücks der Degeneration anheimgefallen wären, wie dies ja nach den Untersuchungen Bethes (s. o.) hätte der Fall sein können. Dann hätten wir in dem Ammoniak ein lokal angewandtes Mittel gefunden, das ohne Dauerschädigung des Nerven seine Wirkung nach bestimmter, im Gegensatz zu den Cocainpräparaten längerer Zeit wieder verliert.

Die Versuchsanordnung war eine einfache. Nach Freilegung des Nerven (ich experimentierte am Ischiadicus von Kaninchen und Meerschweinchen) unter streng aseptischen Kautelen wurde derselbe mit einem etwa 4 mm breiten Wattering umgeben, der oben offen war. Ein mit Ammoniak getränktes Wattebäuschchen wurde dann in dem offenen Schenkel des Rings auf den Nerven gebracht, so daß die Flüssigkeit in den Wattering sich einsog und so zirkulär eine kurze Zeitdauer (ich wählte meist 4 Minuten) wirkte, ohne daß dabei die Flüssigkeit sich nach oben oder unten am Nerven entlang nennenswert ausbreitete. Die Wunde war mit Gummistückchen möglichst vollkommen isoliert, der Nerv in seinem weiteren Verlauf durch mit physiologischer Kochsalzlösung getränkte Watte geschützt. Nach der Einwirkung spülte ich reichlich mit physiologischer Kochsalzlösung nach, bis Ammoniakdämpfe mit dem Geruch nicht mehr festgestellt werden konnten. Die Prüfung der Leitungsfähigkeit geschah mit faradischem Strom durch Aufsuchen von Schwellenreizen, die peripher und zentral der Einwirkungsstelle gegeben wurden. Zur Erlangung von besseren Wundverhältnissen war es nicht immer möglich, eine so große Nervenstrecke freizulegen, daß Stromschleifenwirkungen mit Sicherheit auszuschließen gewesen wären. Die Prüfung auf Ausfall und Wiederkehr der Funktion geschah wie bei den Versuchen Trendelenburgs im wesentlichen durch Feststellung einer Reaktion auf Kneifen der Zehen der geschädigten Extremität, evtl. auch genauer durch Hautreize mit faradischem Strom. Zum histologischen Nachweis der Degeneration der Nerven benutzte ich die Osmiumfärbung nach Marchi.

Um vorerst das Positive, das meine Versuche ergaben, vorwegzunehmen: Zweifelsohne stellt das Ammoniak in wässriger Lösung ein praktisch anzuwendendes Mittel dar, periphere Nerven augenblicklich mit



langanhaltender Wirkung auszuschalten. Ich habe dabei nie bemerkt, daß die Einwirkung mit irgendwelchen Abwehrbewegungen des Tieres verbunden war, auch wenn sich dasselbe nur in ganz oberflächlicher Narkose befand. Eine Auslösung von Schmerzen durch das Mittel an sich ist also wohl kaum anzunehmen. In allen Versuchen ergab sich eine sofortige Herabsetzung der Erregbarkeit durch faradischen Strom sowohl für sensible wie für motorische Fasern. Ebenso fehlten regelmäßig Abwehrbewegungen der geschädigten Extremität auf sensible Reize nach Erwachen des Tieres aus der Narkose.

Ein weiterer Vorteil ist meines Erachtens darin gelegen, daß durch Anwendung verschiedener Verdünnung die zeitliche Dauer der Ausschaltung leicht variiert werden kann. Um bei der Flüchtigkeit und Veränderlichkeit des Liquor ammonii caustici einen einigermaßen sicheren Anhaltspunkt zu haben, wählte ich als Ausdruck für den Grad der Verdünnung die Angabe des spezifischen Gewichts. Es schien mir dies auch für den Praktiker, der seine Lösung von der Apotheke bezieht, die bequemste Art zu sein, die gewünschte Konzentration zu erhalten. Die nachfolgenden Zahlen mögen über die Dauer der Ausschaltung der verschiedenen Ammoniaklösungen einen kurzen Überblick geben:

Verdünnung der Stammlösung, spez. Gew. 0,935	Spez. Gew. der angewandten Lösung	Dauer der Ausschaltung
1 : 2	0,975	5 Monate,
1 : 10	0,995	2 Monate,
1 : 50	0,999	8 Tage.

Zum Nachweis, daß die Ausschaltung der Nerven bei sehr schwachen Lösungen wirklich auf das Ammoniak, nicht etwa auf das Lösungswasser zu beziehen ist, sowie daß durch die Operation der Nerv keine unbeabsichtigte Schädigung erleidet, machte ich zwei in der Ausführung den Ammoniakausschaltungen vollkommen analoge Versuche mit destilliertem Wasser; in beiden Fällen trat überhaupt keine bemerkbare Nervenschädigung ein.

Hatte ich gehofft, im Ammoniak ein milderes Ausschaltungsmittel als in der Nervengefrierung zu finden, besonders in Hinsicht auf die hin und wieder auftretenden trophischen Störungen, so sah ich mich in dieser Hoffnung getäuscht. Selbst bei Anwendung der niedrigsten Konzentrationen traten häufig leichte trophische Störungen, gekennzeichnet durch Haarausfall, auf, die bei stärkeren Konzentrationen in Form von größeren Geschwüren mit fortschreitenden Eiterungen recht unangenehme, durch chirurgische Maßnahmen nur schwer zu beeinflussende Begleiterscheinungen darstellen konnten. Ein Vorteil kann also in dieser Hinsicht dem Ammoniak gegenüber der Gefriermethode nicht eingeräumt werden, wenn auch die ganze Frage, wie schon

Trendelenburg in seiner letzten Arbeit[19]) ausführte, für die Anwendung am Menschen keine allzu große Bedeutung haben dürfte.

Bedenklicher ist eine andere Erscheinung, die ich bei fast allen Fällen, bei denen ich den Nerven später entnommen habe, nachweisen konnte. Es fand sich nämlich, daß derselbe mit der umgebenden Muskulatur meist ziemlich stark verwachsen war, so daß ich den Eindruck einer von der Einwirkungsstelle ausgehenden entzündlichen Reaktion hatte, die ich bei der meist fehlenden Wundinfektion der Wirkung des Ammoniaks zur Last legen möchte. Die Anwesenheit von Bakterien in der Ammoniaklösung, die zunächst wahrscheinlich gewesen wäre, schloß die bakteriologische Untersuchung aus; sämtliche mit verschiedenen Konzentrationen beschickte Platten blieben steril. Ich neige nun zu der Annahme, daß es sich um eine Wirkung des Ammoniaks als solches handelt, eine exotoxische Entzündung, zu deren Ursachen Lubarsch[20]) das Ammoniak zählt. Zweifellos gelingt es ja auch der sorgfältigsten Isolierung nicht, die umgebende Muskulatur vor der Einwirkung von Ammoniakdämpfen zu schützen. Dazu wären Gaskammern notwendig, deren Anwendung eine solche Komplizierung der Methode darstellte, daß sie für den Praktiker wertlos werden würde. Ob es nach Ablauf dieser also wohl durch die längst bekannte Reizwirkung des Ammoniaks auf die Muskulatur bedingten Entzündung zu Narbenbildung in der Umgebung des Nerven kommt, konnte ich bis jetzt noch nicht nachweisen.

Zuletzt möchte ich noch auf die histologischen Befunde eingehen. In sämtlichen untersuchten Fällen fand ich, einerlei ob höhere oder niedere Konzentrationen angewandt wurden, eine vollständige Degeneration des von der Einwirkungsstelle des Ammoniaks peripher gelegenen Nervenstücks. Es gelang also nicht, degenerationslose Dauerausschaltungen zu erzielen. Ob die Ammoniakanwendung Bethes weniger intensiv war, oder ob bei seinen Fällen die Degeneration noch nicht voll ausgebildet war, möchte ich nicht entscheiden. Auf jeden Fall findet bei unserer Anwendung für langdauernde Ausschaltung eine vollkommene Degeneration des peripheren Nervenstücks wie bei jeder anderen lokalen Schädigung oder bei Kontinuitätstrennung statt. Also auch hier wurden die Erwartungen, die an die Ausschaltung mit Ammoniak gestellt werden konnten, nicht erfüllt.

Zum Schluß sei das Ergebnis meiner Untersuchungen nochmals kurz zusammengefaßt:

1. Das Ammoniak, in wässeriger Lösung auf den Nerven gebracht, hat eine sofortige Leitungsunterbrechung zur Folge, die längere Zeit andauert.



2. Die Dauer der Unterbrechung läßt sich durch Anwendung verschiedener Konzentrationen beliebig variieren.

3. Ein Vorteil gegenüber der Gefriermethode Trendelenburgs läßt sich, abgesehen von der einfacheren Anwendung, nicht finden.

4. Auftreten von Entzündung und Verwachsungen in der Umgebung der Einwirkungsstelle, wohl bedingt durch den Entzündungsreiz des Ammoniaks, stellen die Anwendung der Methode in der chirurgischen Praxis in Frage.

5. Eine langdauernde Ausschaltung des Nerven ohne Degeneration desselben konnte nicht nachgewiesen werden.

Auszug aus einigen Versuchsprotokollen.

A. Kaninchen.

Erster Versuch: Kaninchen K 8.
7. I. 1919. Ammoniakeinwirkung am rechten Ischiadicus.
Konzentration: Spez. Gew. 0,935.
Dauer der Einwirkung: 10 Minuten.
Schwellenreiz vor der Einwirkung: 4,5[1]).
Schwellenreiz nach der Einwirkung: 963.

8 Stunden später vollständiges Fehlen des Kneifreflexes an Zehen, Pfote und Ferse. Achillessehnenreflex fehlt. Tonus gegen links herabgesetzt.

20. I. 1919. Beginnender Haarschwund und trophisches Geschwür an der rechten Pfote.

Fortschreitende Abscesse von den trophischen Geschwüren ausgehend führen zur Vereiterung des Fußgelenks und am 8. IV. zum Exitus, ohne daß Reaktion auf Kneifen der Zehen eingetreten ist.

Entnahme des Nerven: Keine entzündliche Veränderung in der Umgebung des Nerven, nur Verklebung mit der den Nerven direkt umgebenden Muskelschicht. Histologische Untersuchung ergibt vollkommene Degeneration des Nerven peripher der Einwirkungsstelle.

Dritter Versuch: Kaninchen K 7.
15. III. 1919. Ammoniakeinwirkung am rechten Ischiadicus.
Konzentration: Spez. Gew. 0,975.
Dauer der Einwirkung: 4 Minuten.
Schwellenreiz vor der Einwirkung: 5.
Schwellenreiz nach der Einwirkung: 260.

Keine makroskopisch sichtbare Veränderung des Nerven an der Einwirkungsstelle. Nach Erwachen Fehlen von Kneif-, Streich- und Sehnenreflexen an der geschädigten Extremität.

24. V. Beginnender Haarausfall am rechten Fuß.

1. VII. Kleine trophische Geschwüre an der Zehe. Kneifen der Ferse hat zum erstenmal deutliche Abwehrreaktion zur Folge. Zehen unempfindlich.

---

[1]) Ich bringe hier kürzehalber nur die Zahlen der Schwellenreize für die motorische Leitung, also Reizung zentral der Einwirkungsstelle bis zur eben fühlbaren Zuckung des Gastrocnemius. — Die Zahlen bedeuten Reizstärken in willkürlichen Einheiten, entsprechend den Zahlen der Trendelenburgschen Versuchsreihen[19]).



19. VII. Probeversuch am linken, ungeschädigten Ischiadicus mit Aqua dest. Keine Veränderung der Reizschwelle durch die Anwendung, die vollkommen analog den Ammoniakanwendungen ausgeführt wird. Nach 3 Stunden Auftreten träger Abwehrbewegungen auf Kneifen. Nach 7 Stunden kein Unterschied gegenüber dem Befund vor der Operation mehr festzustellen.

27. VII. Zum erstenmal Auftreten einer Reaktion beim Kneifen der Zehen des rechten Beines. Die trophischen Geschwüre heilen ab.

14. VIII. Reaktion auf Kneifen und faradischen Strom beiderseits gleich, prompt und lebhaft.

Fünfter Versuch: Kaninchen K 9.

30. V. 1919. Ammoniakeinwirkung am rechten Ischiadicus.
Konzentration: Spez. Gew. 0,995.
Dauer der Einwirkung: 4 Minuten.
Schwellenreiz vor der Einwirkung: 21.
Schwellenreiz nach der Einwirkung: 75.

Indolentes Tier, das auch am nicht geschädigten Bein auf Kneifen nicht konstant reagiert, rechts jedoch Reaktion vollkommen fehlend.

2. VI. Die rechte Pfote wird bei der Fortbewegung falsch, mit dem Dorsum nach unten, aufgesetzt.

10. VII. Der Streichreflex heute zum erstenmal positiv.

1. VIII. Heute beim Kneifen einmal rechts Abwehrbewegung auszulösen.

2. IX. Kneifreflex beiderseits inkonstant, träge, aber sicher vorhanden. Faradische Reizung beiderseits gleiche Reaktion auslösend.

Sechster Versuch: Kaninchen K 3.

26. VII. 1919. Ammoniakeinwirkung am rechten Ischiadicus.
Konzentration: Spez. Gew. 0,999.
Dauer der Einwirkung: 4 Minuten.
Schwellenreiz vor der Einwirkung: 4,5.
Schwellenreiz nach der Einwirkung: 19.
Nach der Operation fehlen sämtliche Reflexe rechts.

27. VII. Streichreflex auch rechts positiv.

2. VIII. Leichte trophische Störung, Haarschwund und oberflächliche Ulceration an der Außenseite des rechten Unterschenkels. Reaktion auf Kneifen auch rechts deutlich auszulösen.

Achter Versuch: Kaninchen K 14.

16. IX. 1919. Ammoniakeinwirkung am linken Ischiadicus.
Konzentration: Spez. Gew. 0,997.
Dauer der Einwirkung: 4 Minuten.
Schwellenreiz vor der Einwirkung: 2.
Schwellenreiz nach der Einwirkung: 17.

Prüfung der sensiblen Störung durch faradischen Strom. Rechts sehr starke Abwehrbewegung, links keine.

Nach 10 Tagen Freilegung des Nerven. Leichte Nahtinsuffizienz. Muskelschichten nicht verändert. Der mit Muskulatur verklebte Nerv läßt sich schlecht herauspräparieren. Die Einwirkungsstelle ist an ihrer Rosafärbung leicht zu erkennen. Zur Prüfung der motorischen Leitung sind so hohe Intensitäten notwendig. daß das Aufsuchen eines Schwellenreizes durch Allgemeinbewegungen des Tieres beeinträchtigt wird.

11. X. Nochmalige Freilegung des Nerven ergibt starke entzündliche Veränderungen, die aber bei der herrschenden Kommunikation mit den vereiterten oberflächlichen Wundpartien zweifellos bakterieller Natur ist.



B. Meerschweinchen.

Erster Versuch: Meerschweinchen M 16.
1. II. 1919. Ammoniakeinwirkung am linken Ischiadicus.
Konzentration: Spez. Gew. 0,935.
Einwirkungsdauer: 2 Minuten.

Herabsetzung der sensiblen Erregbarkeit im linken Ischiadicusgebiet.

28. II. Ziemlich derbe Verwachsung der umgebenden Muskulatur mit dem Nerven an der Einwirkungsstelle. Entnahme des Nerven. Histologische Untersuchung ergibt vollkommene Degeneration.

Zweiter Versuch: Meerschweinchen M 6.
5. III. 1919. Ammoniakeinwirkung am linken Ischiadicus.
Konzentration: Spez. Gew. 0,950.
Schwellenreiz vor der Einwirkung: 12.
Schwellenreiz nach der Einwirkung: Größer als 10000 (durch Allgemeinbewegungen überdeckt).
Herabsetzung der sensiblen Leitung im linken Ischiadicusgebiet.

24. III. Exitus an Peritonealtbc.

Nerv histologisch untersucht ergibt vollkommene Degeneration.

Dritter Versuch: Meerschweinchen M 22.
15. IX. 1919. Ammoniakeinwirkung am rechten Ischiadicus.
Konzentration: Spez. Gew. 0,995.
Gleichzeitig Durchschneidung des linken Ischiadicus.

27. X. Entnahme der beiden Nerven. Der mit Ammoniak behandelte Nerv ist an der Einwirkungsstelle in etwa 2 cm Ausdehnung mit der umgebenden Muskulatur verbacken, so daß scharfe Trennung notwendig. Am durchschnittenen Nerven keine Verwachsungen.

Histologische Untersuchung ergibt vollkommene Degeneration beider Nerven.

Vierter Versuch: Meerschweinchen M 7.
16. IX. 1919. Ammoniakeinwirkung am rechten Ischiadicus.
Konzentration: Spez. Gew. 0,997.
Gleichzeitig Durchschneidung des linken Ischiadicus.

26. IX. Entnahme beider Nerven. Rechter Nerv verwachsen, linker frei. Histologische Untersuchung ergibt beiderseits vollkommene Degeneration.

Schriftenverzeichnis.

1. Humboldt, A. v., Versuche über die gereizte Muskel- und Nervenfaser. II. Posen u. Berlin 1797.
2. Eckhard, Die chemische Reizung der motorischen Froschnerven. Zeitschr. f. ration. Med., Neue Folge, **1**. 1851.
3. Harless, Die Muskelkrämpfe bei der Nervenvertrocknung. Zeitschr. f. ration. Med., 3. Reihe, **7**. 1859.
4. — Wirkungen des Ammoniaks auf die Nervenstämme. Zeitschr. f. ration. Med., 3. Reihe, **12**. 1861.
5. Funke, O., Beitrag zur Lehre von der Muskelreizbarkeit. Bericht d. sächs. Akad. Leipzig **11**. 1859.
6. — Über die Wirkung d. Ammoniaks auf den tierischen Organismus. Archiv f. d. ges. Physiol. **9**. 1874.
7. Kühne, Über die chemische Reizung der Muskeln und Nerven und ihre Bedeutung für die Irritabilitätsfrage. Archiv f. Anat. u. Physiol. 1860.

8. Schelske, Über die chemischen Muskelreize. Archiv f. Anat. u. Physiol. 1860.
9. Abeking, E., Ist Ätzammoniak ein Reizmittel für motorische Froschnerven? Jenaische Zeitschr. f. Med. u. Naturw. **2**. 1866.
10. Ranke, J., Die Lebensbedingungen der Nerven. Leipzig 1868.
11. Grützner, Über verschiedene Arten der Nervenerregung. Archiv f. d. ges. Physiol. **17**. 1878.
12. Gad, Die Regulierung der normalen Atmung. Archiv f. Physiol. 1880.
13. Spilmann und Luchsinger, Zur Beziehung von Leitungs- und Erregungsvermögen der Nervenfaser. Archiv f. d. ges. Physiol. **24**. 1881.
14. Bethe, A., Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems. Leipzig 1903.
15. Emanuel, G., Über die Wirkung des Ammoniaks auf den Nerven. Archiv f. Physiol. 1905.
16. Fröhlich, F. W., Über die Wirksamkeit der verschiedenen Ausschaltungsmethoden (Kälte, tripolarer Elektrotonus, Ammoniak und Narkose) auf sensible und motorische Kalt- und Warmblüternerven. Archiv f. d. ges. Physiol. **113**. 1906.
17. Trendelenburg, W., Über langdauernde Nervenausschaltungen mit sicherer Regenerationsfähigkeit. Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. **5**, 46. 1917.
18. — Die Methode der vorübergehenden Nervenausschaltung durch Gefrieren für chirurgische Zwecke. Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 49, S. 1367.
19. — Weitere Versuche über langdauernde Nervenausschaltung für chirurgische Zwecke. Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. **7**, 46. 1919.
20. Lubarsch, Entzündung. Lehrbuch der pathologischen Anatomie. Herausg. von L. Aschoff. Jena 1919.



(Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.[1]) [Direktor: Geheimrat Prof. W. Straub.)]

Über die Wirkung des Strophanthins auf die Erregbarkeit des Vagus.

Von
Dr. **F. Pentimalli.**

(Eingegangen am 5. Februar 1920.)

Neben Wirkungen muskulärer Natur, welche die Stoffe der Digitalisgruppe in der Herztätigkeit bewirken, scheinen auch Nervenwirkungen einzutreten. Schon vor langer Zeit fand Böhm[2]), der am Frosch experimentierte, daß Digitalis die Erregbarkeit des Vagus erhöhe und die Intensität der Hemmungswirkung gesteigert werde. Namentlich in der ersten Zeit der Vergiftung, aber bisweilen auch in der Folge, nimmt die Schwelle des elektrischen Reizes beträchtlich an Intensität ab; ferner werden die Wirkungen der Reizung in dem Sinne vertieft, daß die Hemmungswirkung nach der Vergiftung eine längere Nachdauer hat als vor der Vergiftung, natürlich für Reize von gleicher Intensität und Dauer.

Die chronotropen und inotropen Wirkungen, die das Strophanthin auf die Herztätigkeit ausübt, können vermuten lassen, daß auch Veränderungen der Erregbarkeit der Herznerven eintreten; ja, in Anbetracht dessen, daß das Strophanthin von gleichem Wirkungscharakter wie Digitalis ist, wäre gerade eine Zunahme der Erregbarkeit der Hemmungsnerven zu erwarten. Aber Rothberger und Winterberg[3]), die an Hunden experimentierten, konnten keine Herabsetzung der Reizschwelle, weder für die Vagi noch für die Accelerantes, als regelmäßige Folge der Strophanthinvergiftung nachweisen. Hier ist zu bemerken, daß auch Brandenburg[4]), der in einer bemerkenswerten Arbeit das Ver-

[1]) Die Untersuchung war schon im Jahre 1914 abgeschlossen. Ihre Veröffentlichung konnte erst jetzt erfolgen.

[2]) Böhm, Untersuchungen über die physiologische Wirkung der Digitalis und des Digitalins. Pflügers Archiv **5**, 153. 1872.

[3]) Rothberger und Winterberg, Über den Einfluß von Strophanthin auf die Reizbildungsfähigkeit der automatischen Zentren des Herzens. Pflügers Archiv **150**, 217. 1913.

[4]) Brandenburg, Über die Eigenschaft des Digitalin, beim Froschherzen die selbständige Erzeugung von Bewegungsreizen an der Grenze von Vorhöfen und Kammer anzuregen. Engelmanns Archiv f. Physiol. 1904, S. 213.



halten des Digitalisherzens nach reflektorischer Vagusreizung studiert hat, nicht von einer Erregbarkeitszunahme des Vagus nach Vergiftung des Froschherzens mit Digitalin spricht. Wenn auch das Hauptziel seiner Untersuchungen darin bestand, nachzuweisen, daß unter der Wirkung der Digitalis am Froschherzen die Fähigkeit der Vorhofkammergrenze zur selbständigen Erzeugung von Bewegungsreizen gesteigert wird, so ist doch anzunehmen, daß eine derartige Erregbarkeitszunahme, wenn er sie beobachtet hätte, vom Autor beschrieben worden wäre.

Da also die Frage, wie mir scheint, noch offen ist, habe ich versucht, einen experimentellen Beitrag zu ihrer Lösung zu liefern.

Als Versuchstier verwendete ich wegen ihrer außerordentlichen Lebenszähigkeit die Schildkröte „Emys europaea", deren in situ belassenes freigelegtes Herz man bekanntlich im normalen Zustande gut eine Woche lang als normal betrachten kann, so daß auch Schlüsse über Giftwirkungen und das Abklingen hier von besonderer Beweiskraft sind. Mit einem Stilett zerstörte ich die Cerebrospinalachse des Tieres in der Weise, daß seine Bewegungen verhindert wurden; dann wurde nach Entfernung des Schildes das Herz bloßgelegt und nach der Engelmannschen Methode suspendiert. Zur Bestimmung des Wertes der Erregbarkeitsschwelle des Vagus verwendete ich stets einen und denselben Du Bois Reymondschen Induktionsschlitten und dieselben Platinelektroden. Ich reizte den Nerven mit Reizen von kurzer gleicher Dauer, zuerst schwach und dann nach und nach stärker, indem ich die beiden Rollen des Schlittens einander immer mehr näherte. Da das Herz von Emys hervorragend automatisch ist, konnte bei der Feststellung der Vagusschwelle die charakteristische totale Hemmung der Herztätigkeit nicht immer zur Grundlage genommen werden; in den Fällen, in denen diese vollständige Hemmung nur mittels starker Ströme eintrat, wurde als Wirkung der Reizungsschwelle die verminderte Zahl der während der Reizung erfolgenden Herzschläge betrachtet. Bei jedem Versuch wurde vor allem der Wert der Erregbarkeitsschwelle des Vagus unter normalen Bedingungen bestimmt; dann wurde eine Injektion von Strophanthin in mäßigen Gaben direkt in eine der großen Venen vor ihrer Einmündung in die Vorhöfe gemacht und hierauf wurde in verschiedenen, von 10 Minuten bis zu 48 Stunden schwankenden Zeitintervallen von neuem der Wert der Schwelle bestimmt. Während dieser Intervalle, mochten sie kurz oder lang sein, wurde die Schildkröte im Kühlschrank einer nahezu konstanten niedrigen Temperatur ausgesetzt und mit von Ringerflüssigkeit durchtränkter Watte bedeckt.

Ich habe mich vor allem vergewissert, daß die Erregbarkeit der Hemmungsnerven trotz der langen Dauer der Untersuchung keine Schwankungen erfährt. Ich führe deshalb in der Tabelle I ein Versuchsbeispiel an, welches beweist, daß auch 80 Stunden nach der Präparie-



rung der Wert der Erregbarkeitsschwelle des Vagus einer Schildkröte, die unter geeigneten Bedingungen erhalten wird, konstant bleibt.

Tabelle I.

Seit der Präparierung der Schildkröte verflossene Zeit	Reizschwelle für den Vagus in mm Rollenabstand
10 Minuten	100 mm
$5^1/_2$ Stunden	100 „
24 „	100 „
32 „	95 „
48 „	100 „
55 „	100 „
80 „	100 „

Die folgenden Experimente beziehen sich auf Versuchsbeispiele über das Verhalten der Erregbarkeit der Hemmungsnerven vor und nach der Vergiftung mit Strophanthin.

Versuchsbeispiel 2: Mit den vorhin beschriebenen Modalitäten wird eine Schildkröte präpariert; dann wird sofort der Wert der Erregbarkeitsschwelle des Vagus bestimmt, indem von leichteren zu stärkeren Reizen übergegangen wird. Der wirksame Reiz = Schwelle wird in einem Abstand der beiden Rollen von 80 mm erhalten. Es wird eine Einspritzung von Strophanthin (1 ccm einer $^1/_{500\,000}$-Lösung) gemacht. Die aufeinanderfolgenden Bestimmungen der Werte der Schwelle sind in der folgenden Tabelle II angeführt.

Tabelle II.

Seit der Strophanthininjektion verflossene Zeit	Reizschwelle für den Vagus in mm Rollenabstand
15 Minuten	80 mm
30 „	85 „
14 Stunden	75 „
20 „	75 „
39 „	80 „

Versuchsbeispiel 3: Dieselben experimentellen Bedingungen wie bei dem vorigen Versuch. Die Erregbarkeitsschwelle des Vagus ist bei einem Abstand der Rollen des Schlittens von 70 mm. Nach Injektion von 1 ccm Strophanthin ändern sich die Werte der Schwelle in der Weise, wie sie sich aus der folgenden Tabelle III ergeben.

Tabelle III.

Seit der Strophanthininjektion verflossene Zeit	Reizschwelle für den Vagus in mm Rollenabstand
30 Minuten	80 mm
2 Stunden	80 „
6 „	60 „
24 „	70 „

In der vorstehenden Tabelle sind die Rollenabstände des wirksamen Reizes verzeichnet. Es ist jedoch zu bemerken, daß bei den Bestimmun-

gen des Schwellenwertes, 2 Stunden nach der Strophanthinvergiftung, die Dauer der Reizung beinahe verdoppelt werden muß, und daß in der Folge auch nicht bei einem Rollenabstand gleich 70, 60, 50, 40 mm das Ziel, die Herzbewegung zu hemmen, erreicht wird. Ferner sind 6 Stunden nach der Vergiftung die Aufeinanderfolge und die Frequenz der Herzpulsationen tiefgehend digitalisartig verändert, da auf Gruppen von rhythmischen Schlägen einzelne stärkere Pulsationen oder Gruppen von selteneren und stärkeren Pulsationen folgen. Diese Vergiftungserscheinungen traten auch bei anderen Versuchen ein.

Versuchsbeispiel 4: Unter normalen Bedingungen entspricht der Wert der Erregbarkeitsschwelle des Vagus einem Rollenabstand von 80 mm. Es wird eine Einspritzung der gewöhnlichen Strophanthinmenge gemacht; die Schwellenwerte sind in der folgenden Tabelle IV angeführt.

Tabelle IV.

Seit der Strophanthininjektion verflossene Zeit	Reizschwelle für den Vagus in mm Rollenabstand
10 Minuten	85 mm
5 Stunden	90 „
9 „	90 „
48 „	80 „

Bei diesem Versuch haben sich, wie beim vorigen, aber in vielleicht höherem Grade, die Vergiftungserscheinungen gezeigt, die nicht gestatten, die Erregbarkeitsschwelle des Vagus mit Genauigkeit zu bestimmen. Auch hier hat sich die Herztätigkeit in der Periode der höchsten Vergiftung mit großen Unregelmäßigkeiten in der Frequenz und in der Aufeinanderfolge des Rhythmus abgespielt. 48 Stunden nach der Strophanthininjektion waren die Vergiftungserscheinungen fast verschwunden und der Schwellenwert wurde wieder derselbe wie vor der Vergiftung.

Versuchsbeispiel 5: Die experimentellen Bedingungen blieben die gleichen wie bei den vorigen Versuchen. Die Reizschwelle vor der Strophanthinvergiftung entspricht einem Abstand der Rollen des Schlittens von 80 mm. Die Resultate der Reizung des Vagus in verschiedenen Zeitintervallen nach der Strophanthinvergiftung sind in der folgenden Tabelle V verzeichnet.

Tabelle V.

Seit der Strophanthininjektion verflossene Zeit	Reizschwelle für den Vagus in mm Rollenabstand
15 Minuten	80 mm
45 „	80 „
7 Stunden	75 „
22 „	60 „
30 „	die Reizung des Vagus bleibt auch bei 40 mm Rollenabstand absolut unwirksam.

Bei diesem Versuch ist hervorzuheben, daß während des Verlaufes der Vergiftung die Reizung des Vagus nie eine vollständige Hemmung der Herztätigkeit, sondern nur eine Verlangsamung der Pulsationen in der Zeiteinheit bewirkte. Die Erregbarkeitsschwelle, die sich eine gewisse Zeit hindurch normal erhielt, wurde dann nach und nach immer niedriger, so daß 30 Stunden nach der Strophanthininjektion die Reizung des Vagus auch bei 40 mm Abstand der Rollen des Schlittens absolut unwirksam blieb.

Versuchsbeispiel 6: Die experimentellen Bedingungen bleiben die gleichen wie bei den vorigen Versuchen. Der Wert der Erregbarkeitsschwelle des Vagus entspricht einem Rollenabstand von 85 mm. Es wird in der gewöhnlichen Weise eine Strophanthininjektion gemacht. Die Resultate der aufeinanderfolgenden Bestimmungen sind in der folgenden Tabelle VI zusammengestellt.

Tabelle VI.

Seit der Strophanthininjektion verflossene Zeit	Reizschwelle für den Vagus in mm Rollenabstand
30 Minuten	85 mm
8 Stunden	85 „
24 „	80 „
31 „	90 „
55 „	85 „

Wie beim vorigen Versuch, wurde auch bei diesem mit der Reizung des Vagus während des Verlaufes der Vergiftung keine Hemmung der Herztätigkeit, sondern nur eine Verlangsamung erreicht.

Die oben angeführten wenigen Versuchsbeispiele genügen, um uns die Schlußfolgerung ziehen zu lassen, daß infolge Vergiftung mit mäßigen Gaben von Strophanthin die Erregbarkeit des Vagus von Emys europaea Veränderungen hinsichtlich der Wirkungen auf das Herz zeigt. Im Beginn der Vergiftung tritt tatsächlich eine Zunahme der Erregbarkeit ein, die sich kundgibt durch die Reizschwelle, die nötig ist, um die Wirkung auf die Herztätigkeit auszuüben (Versuchsbeispiele 2, 3, 5), und dies stimmt mit dem überein, was Böhm bei der Digitalisvergiftung des Froschherzens gefunden hat. Aber diese Erregbarkeitszunahme ist in keiner Weise eine regelmäßige und konstante Erscheinung der vom Strophanthin ausgeübten Wirkung (Versuchsbeispiele 5 und 6), wie Rothberger und Winterberg für das Hundeherz behauptet haben. Im Maximalstadium der Vergiftung, nach einem Zeitraum von verschiedenen Stunden nach der Vergiftung, pulsiert das Herz sehr unregelmäßig; es zeigt einzelne stärkere Pulsationen oder Gruppen von seltneren und stärkeren Pulsationen, und oft auch längere oder kürzere Pausen in seiner Tätigkeit; in dieser Periode kann jedoch die durch elektrische Reize bewirkte Erregbarkeit des Vagus sowohl erhöht (Versuch 4) als herabgesetzt (Versuch 3) angetroffen



werden. Da nach den zitierten Untersuchungen von Rothberger und Winterberg das Strophanthin wirkt, indem es die Reizbildungstätigkeit der Knoten des Sinus (Keith-Flacksche Knoten) schädigt und mithin die normale Frequenz und Aufeinanderfolge der Herzschläge ändert, könnten diese Erscheinungen interpretiert werden als bedingt durch eine toxische Wirkung des Strophanthins gerade auf die Elemente des Herzens, auf welche die Herzinnervation des Vagus sich erstreckt; aber der Umstand, daß die Erregbarkeit der Hemmungsnerven in diesen Fällen bald erhöht, bald herabgesetzt angetroffen wird, kann uns als sehr wahrscheinlich annehmen lassen, daß andere Faktoren, wie z. B. eine gleichzeitige Beeinflussung des Myokards, eine Rolle dabei spielen.

Eine konstante Erscheinung bei der Strophanthinvergiftung ist dagegen die Herabsetzung der Erregbarkeit des Vagus, die eintritt, sowohl wenn die erste Periode eine solche größerer Erregbarkeit gewesen ist, als wenn diese keine Modifikationen irgendwelcher Art dargeboten hat. Daß die Erscheinung ursächlich an die Wirkung des Strophanthins gebunden ist und nicht von irrtümlicher Technik, wie z. B. von der langen Dauer der Untersuchung abhängt, wird durch den Kontrollversuch bewiesen, bei dem die Erregbarkeit der Hemmungsnerven sich auch 80 Stunden nach der Präparierung des Tieres auf demselben Niveau erhielt. Endlich hat einige Zeit nach der Injektion die Reizschwelle der Hemmungsnerven wieder denselben Wert, der sie vor der Vergiftung hatte, wodurch auch auf diesem Wege bewiesen wird, daß der Verlauf der reparablen Strophanthinvergiftung ein reversibler Vorgang ist.

(Aus dem Tierphysiologischen Institut der Landwirtschaftlichen Hochschule, Berlin [Direktor: Geh. Reg.-Rat Prof. Dr. N. Zuntz].)

Die Kohlensäuretension in den Lungenalveolen.

(Ihre Bedeutung für die Regulation der Atmung und für die Bestimmung der Acidose beim Diabetes mellitus.)

Von

L. Farmer Loeb.

(Eingegangen am 3. März 1920.)

Die Anschauungen über Wesen und Bedeutung der Atmung sind im Verlauf der vergangenen Jahrhunderte die verschiedenartigsten und abenteuerlichsten gewesen. Man hat viel über dieses Problem nachgedacht und geforscht, denn gerade diejenige Funktion, die wir Atmung nennen, ist einer der eindrucksvollsten und am meisten auffallenden Lebensvorgänge. Sie ist sicherlich diejenige — von den äußerlich wahrnehmbaren —, die besonders in ihren Ausfallserscheinungen am imposantesten ist. Ohne z. B. Nahrung zu sich zu nehmen, kann der Mensch viele Tage verbringen, und es zeigen sich nur geringe Veränderungen; setzt die Atmung aber nur wenige Minuten aus, so bricht er unter den erschreckendsten Symptomen zusammen. Aber auch beim physiologischen Ablauf des Lebens spielt die Atmung in der Beobachtungs- und Vorstellungswelt des Menschen eine hervorragende Rolle. Erscheinungen bei der Geburt und beim Tode stehen mit ihr in enger Verbindung, denn die ersten in die Augen springenden Lebensäußerungen des Neugeborenen sind eine tiefe Inspiration und ein sich daran schließender exspiratorischer Schrei. Und nach landläufiger Anschauung tritt in dem Augenblick der Tod ein, in dem man den „letzten Atemzug" tut. Auch in mystisch-religiöser Beziehung hat man Leben und Atmung verquickt: In der Bibel heißt es, daß Gott den Menschen aus Staub bildete und „hauchte in seine Nase den Odem des Lebens; so ward der Mensch ein lebendiges Wesen". Dieser Gedanke, daß der „Odem des Lebens" „gehaucht" werden kann, findet sich in der Auffassung früherer Epochen auch in der Form wieder, daß der „unsterbliche Teil" des Menschen, die „Seele" im Sterben „ausgehaucht" wird. Diese heute noch üblichen Sprachbildungen und Vorstellungen legen Zeugnis ab von dem großen Eindruck, den der Vorgang des Atmens auf die Menschen gemacht hat. Viele Jahrhunderte lang hat man wirklich Beobachtetes und phantastisch Konstruiertes miteinander vermengt,



ohne zu der mit der Wirklichkeit übereinstimmenden Deutung zu kommen. Ein weiter Weg mußte zurückgelegt werden, bis man zu unserer heutigen Anschauung über das Wesen der Atmung gelangt ist, ein Weg, der eng verknüpft ist mit der Entwicklung der Medizin von der Mystik zur Wissenschaft.

Eine der ältesten wissenschaftlichen Theorien über die Atmung aus dem abendländischen Kulturkreis ist die des Empedokles, eines der unmittelbaren Nachfolger der „Pythagoräer". — Aus der Schule der Hippokratiker (um die Mitte des 3. Jahrhunderts v. Chr.) stammt die Lehre vom „Pneuma", die viele Jahrhunderte lang dann vorherrschte. Das „Pneuma", ein feines, luftartiges Agens, das sich in der Atmosphäre und auch in den höchsten Regionen zwischen den Himmelskörpern findet, ist die Quelle des Lebens. Es wird von den Lungen angezogen, geht von hier aus in das Blut über und wird durch das Blut im Körper verteilt. Durch Vermittelung des „Pneuma" wirken Sonne, Mond und Sterne auf den Körper ein. — Von epochemachender Bedeutung für die gesamte Medizin wurden Vesals (1514—1565) Neubegründung der Anatomie und William Harveys (1578—1658) Entdeckung des Blutkreislaufs (1628). Für die Erforschung der Bedeutung und des Wesens der Atmung waren dann auch die Fortschritte in der Physik und Chemie von Wichtigkeit. John Mayow hat dann als erster richtige Anschauungen über die Vorgänge bei der Atmung entwickelt (1679). Er weist darauf hin, daß die „salpetrigen" Bestandteile der Luft, im besonderen der „spiritus-nitro-aërius", bei der Respiration dieselbe Rolle spielen wie bei der Verbrennung.

Wirkliche Fortschritte in der Physiologie der Atmung konnten aber erst gemacht werden, nachdem man die chemischen Bestandteile der atmosphärischen Luft kennengelernt hatte.

1757 wurden von Joseph Black die ersten genaueren Untersuchungen über Kohlensäure, die er auch in der Exspirationsluft nachweisen konnte, angestellt. Priestley gelang es 1774, durch Erhitzen von „Mercurius calcinatus per se" (Quecksilberoxyd) den Sauerstoff rein darzustellen. Er erkannte allerdings nicht, daß die Luft ein Gemenge sei, und daß er einen ihrer Bestandteile erhalten hatte. Erst Lavoisier wies dies durch seine berühmt gewordenen Verbrennungsversuche nach. Die beiden Gase, die er hierbei fand, nannte er „Azote" (Stickstoff) und „Oxygène" (Sauerstoff). Er konnte auch nachweisen, daß die von den Tieren ausgeatmete Luft eine Verbindung von Kohle und Sauerstoff sei, daß der inspirierte O_2 nicht ganz zur Bildung von CO_2 verwandt, und daß ein Teil des Sauerstoffs zur Bildung von Wasser gebraucht werde. Seinen mit Laplace ausgeführten Experimenten gelang es, die Ähnlichkeit der im Körper sich abspielenden chemischen Vorgänge mit der Verbrennung nachzuweisen. Hierdurch war der





Grundstein gelegt zu unserer heutigen Auffassung über das Wesen der Atmung und über die Kraftquellen des Organismus. — Genauen Aufschluß über die Vorgänge bei der Atmung gewann man aber erst durch die Gasanalyse des Blutes.

Kurz zusammengefaßt, sind die jetzt geltenden Anschauungen über die Atmung folgende:

Der mit der Inspirationsluft in die Lungen gelangende Sauerstoff tritt hier in das Blut über (ob dieser Vorgang eine reine Diffusion, oder ob die Lungen auch eine sekretorische Rolle hierbei spielen, ist noch eine Streitfrage); der Sauerstoff gelangt mit dem Blute zu den verschiedenen Organen und Geweben des Körpers und verbrennt dort mit dem Kohlenstoff und Wasserstoff der organischen Zellbestandteile zu CO_2 und H_2O. Die Kohlensäure gelangt mit dem venösen Blute zu den Lungen und wird hier ausgeschieden.

Ich will jetzt noch auf einige feinere Vorgänge der Atmungsmechanik und des respiratorischen Gaswechsels eingehen:

Die Lungen, die mit ihren Alveolen das Organ der O_2-Aufnahme und CO_2-Abgabe bilden, haben bekanntlich keine inspiratorischen und exspiratorischen Eigenbewegungen. Sie folgen passiv den Bewegungen des Thorax, insbesondere den Bewegungen des Zwerchfells. Die Innervation des Diaphragmas besorgt in erster Linie der Phrenicus, das übergeordnete nervöse Zentrum, das „Atemzentrum", liegt in der Medulla oblongata. Auf die Frage über die Art des auslösenden Atemreizes will ich erst später eingehen, da sie ein besonderes Interesse für die vorliegende Arbeit hat. Unter normalen Verhältnissen schwankt die Zahl der Atemzüge (die Atemfrequenz) beim Erwachsenen zwischen 6—20 pro Minute. Die Atemtiefe (das Atemvolumen) beträgt zwischen 300—800 ccm. Die Inspirationsluft, die durch die oberen Luftwege, die Trachea und Bronchien bis zu den Alveolen gelangt, besteht aus:

20,94% O_2; 78,40% N; 0,03% CO_2; 0,63% Edelgase.

In den Alveolen geht die O_2-Aufnahme aus der atmosphärischen Luft und gleichzeitig die CO_2-Abgabe aus dem Blute vor sich. Die nach außen gelangende Luft hat durchschnittlich folgende Zusammensetzung:

16,39% O_2; 4,05% CO_2; 79,56% N; + Edelgase.

Man sieht aus diesen beiden Zahlenreihen, daß einmal die Exspirationsluft O_2-ärmer und CO_2-reicher geworden ist, daß der Stickstoff an der Atmung keinen Anteil genommen hat, aber insoweit vermehrt ist, wie es dem Umstande entspricht, daß nur ein Teil des verbrauchten Sauerstoffs durch Kohlensäure ersetzt wird. Die (durchschnittlich) bei einem ruhenden Erwachsenen von 70 kg Körpergewicht innerhalb 24 Stunden aufgenommene O_2-Menge beträgt 504 l, die CO_2-Abgabe 428 [Bohr[1])]. Das Verhältnis — $\frac{CO_2}{O}$, das bekanntlich als respira-



torischer Quotient bezeichnet wird und von der Art der im Körper sich abspielenden Verbrennungsprozesse abhängt, ist demnach $\backsim$ 0,85.

Die genaue Kenntnis der Zusammensetzung des Gasgemenges in den Alveolen hat besonderes Interesse, da sie uns die Möglichkeit gibt, Rückschlüsse auf den prozentigen Gasgehalt des arteriellen Blutes zu machen, ohne zu einer Analyse des Blutes greifen zu müssen, eine Methode, die beim Menschen nicht durchführbar ist. Es muß aber die Zusammensetzung des Alveolarluft eine andere sein als die der schließlich ausgeatmeten Luft, da die Bronchien, die Trachea und die oberen Luftwege an dem Gasaustausch mit dem Blute nicht teilnehmen. Der an der Atmung nicht beteiligte Zuleitungsweg wird als „schädlicher Raum" bezeichnet. Da man bis vor kurzem keine Methode kannte, direkt die Alveolenluft zu analysieren, war es von großer Bedeutung, die Größe dieses Raumes zu kennen, weil man hieraus und aus der Exspirationsluft die Zusammensetzung der Alveolenluft errechnete. Gréhant[2]) versuchte, die Größe des „schädlichen Raumes" zu ermitteln, indem er Wasserstoff inspirierte und dann sofort wieder exspirierte. Bei seinen Versuchen kam er zu dem Ergebnis, daß die gesuchte Zahl erheblich unter 138 ccm liegen müsse. A. Loewy[3]) hat dann später die Untersuchungen über diese Frage wieder aufgenommen. Er hat an der Leiche eine Gipsausgießung vorgenommen und hierbei einen Wert von 144 ccm gefunden. Eine Zahl, die leidlich gut mit der von Gréhant übereinstimmt. Diese anatomische Methode war aber auch nach Loewys Ansicht nur sehr wenig zuverlässig, da sie natürlich nur eine ungefähre Schätzung ermöglicht. Er hat dann indirekt die Größe des „schädlichen Raumes" zu berechnen gesucht auf dem Umwege über den CO_2-Gehalt sukzessiver Portionen der Exspirationsluft. Diese Versuche führten aber zu keinem befriedigenden Ergebnis. Er griff nun im Anschluß an Untersuchungen, die er über die alveoläre Sauerstoffspannung[4]) angestellt hatte, zu einer rechnerischen Ermittelung des schädlichen Raumes, wobei er eine „obere mögliche Grenze" von 150 ccm und eine „untere mögliche Grenze" von 100 ccm findet. Nach Loewys Anschauung dürfte die tatsächliche Größe des schädlichen Raumes ungefähr 140 ccm betragen. Wie oben ausgeführt wurde, stützte sich die Berechnung der Zusammensetzung der Alveolenluft auf die Kenntnis der Größe des schädlichen Raumes und der Zusammensetzung der Exspirationsluft. Unter Berücksichtigung des von Loewy gefundenen Wertes ergibt sich aus der „Bohrschen Formel"*), daß in der Alveolenluft:

*) $AE = (A - a)\ x + a\,I$; $x = \frac{AE - a\,I}{A - a}$; A = Volumen eines einzelnen Atemzuges; a = Größe des schädlichen Raumes; I = prozentige Menge eines der Gase in der Inspirationsluft; E = prozentige Menge eines der Gase in der Exspirationsluft; x = prozentige Menge eines der Gase in der Alveolenluft.



14,6% O_2 und 5,6% CO_2 enthalten sind. [Diese Rechnung hat auch Loewy ausgeführt.]

Die Partialspannungen wären 104 mm O_2 resp. 40 mm CO_2, wenn man den Totaldruck der Lungenluft zu 710 mm annimmt (50 mm Wasserdampftension wurden hierbei in Abzug gebracht).

Das also war der Stand der Dinge, bis es Haldane gelang, eine direkte Methode zur experimentellen Bestimmung der Zusammensetzung der Alveolarluft zu finden. Eine Beschreibung und Kritik dieser Methode will ich später in extenso geben, da sie die Grundlage für meine Untersuchungen abgegeben hat. Ich will erst noch auf einige physiologische und klinische Probleme eingehen, die durch die Alveolargasanalyse einer Lösung nähergebracht worden sind.

Unter normalen physiologischen Verhältnissen werden von einem erwachsenen Menschen 10—20 Atemzüge in der Minute gemacht. Wie kommt nun diese stetige Funktion zustande? Durch die Untersuchungen von Le Gallois und Flourens wurde festgestellt, daß ein umgrenztes Gebiet der Medulla oblongata (das sog. „Atemzentrum") in hervorragender Weise an der Regulierung der Atembewegungen beteiligt ist. Man erkannte auch bald, daß die Zellen dieses Zentrums durch das sie umspülende Blut erregt, und daß durch diese Vorgänge die Atmung reguliert würde. Neben dieser „automatischen Regulierung" spielt noch die „reflektorische Regulierung", die auf nervösem Wege durch Vermittlung der beiden Vagi ausgelöst wird, eine weniger bedeutungsvolle Rolle.

Der Ausgangspunkt für die Überlegungen, worin die Ursache der Atembewegungen zu suchen sei, war die bekannte Tatsache, daß der Foetus während des Uterinlebens sich im Zustande der Apnoe befindet und den ersten Atemzug erst während oder gewöhnlich nach erfolgter Geburt ausführt. Man war sich aber durchaus nicht über die auslösenden Momente einig. Whytt[5]) behauptet, daß dem Embryo durch die Nabelschnur das „Papulum vitae" zugeführt werde, welches er nach der Geburt nur aus der Atmosphäre aufnehmen könne. Haller ist der Ansicht, daß die veränderte Temperatur, der durch die Geburt verursachte Schmerz und ein Angstgefühl verantwortlich zu machen sind. Experimentelle Untersuchungen wurden aber erst durch Schwartz[6]) angestellt. Er konnte hierbei feststellen, daß die vorzeitigen Atembewegungen auf einen gestörten Placentarverkehr — mithin auf einen gestörten Gasaustausch — zwischen Mutter und Frucht zurückzuführen seien. Bekannt war auch, daß der Grad der Venösität des Blutes von großer Bedeutung für die Erregung des Atemzentrums sei. Die Meinungen gingen aber darin auseinander, ob der Atemreiz durch den O_2-Mangel oder CO_2-Überschuß des Blutes bedingt werde. Es entwickelte sich eine lebhafte Kontroverse über diese Frage, die bis

in die allerletzte Zeit sich fortsetzte. Pflüger[7]), der an die interessante Arbeit von Schwartz anknüpft, kommt bei seinen Untersuchungen, die er an entnommenem Blute macht, zu der Ansicht, daß ,,die Erstickungserscheinungen bei dem Atmen indifferenter Gase durch O_2-Mangel bedingt" sind: ,, . . . Es bleibt deshalb aber möglich und wahrscheinlich, daß gewisse Anhäufungen von CO_2 im Blute . . . ebenfalls selbst bei normalem O_2-Gehalt des Blutes eine Erregung der respiratorischen Bewegungen und eine Intoxikation hervorzurufen vermögen . . ." Und schließlich glaubt er, noch annehmen zu dürfen, ,,. . . daß auch der normale CO_2-Gehalt des Blutes die normale Medulla oblongata errege." Rosenthal[8]) ist der Ansicht, daß die Tätigkeit des Atemzentrums vom O_2-Gehalt des Blutes abhängt. Ist das Blut mit Sauerstoff gesättigt (z. B. beim Foetus), so ist das Zentrum außer Tätigkeit, nimmt der O_2-Gehalt ab, so wird es erregt. Er glaubt, diese Eigenschaft für alle anderen ,,automatischen" Nervenzentra — mit Ausnahme der automatischen Apparate des Herzens — annehmen zu dürfen. Traube[9]) andererseits sah in der CO_2 den Erreger des Atemzentrums und nahm dabei eine Intervention der Lungen und der Haut an.

Miescher - Rüsch[10]), der in einer zusammenfassenden Veröffentlichung den ganzen damaligen Stand der Frage noch einmal aufrollt, weist auf die außerordentlich wichtige Rolle hin, welche der Sauerstoff für die Ernährung des Gehirns hat; er spricht aber die bestimmte Vermutung aus, daß die Lungenventilation unter normalen und pathologischen Verhältnissen durch die CO_2-Tension des Blutes im Atemzentrum reguliert werde.

Haldane und Lorrain Smith[11]) konnten durch Versuche, die sie vermittels durch Atmung ,,verdorbener Luft" (d. h. CO_2-reicher Luft) anstellten, zeigen, daß die hierbei auftretende Hyperpnoe durch den CO_2-Überschuß bedingt sei *). Gleichzeitig ausgeführte Experimente ergaben, daß die durch den O_2-Mangel erzeugte Hyperpnoe ein von der Norm abweichendes Bild darbot. Es traten hierbei nämlich Cyanose und subjektive Empfindungen auf. Dieses Verhalten würde sehr gut mit der Ansicht übereinstimmen, daß der O_2-Mangel im Gehirn eine Ernährungsstörung bedingt. — Unter Zugrundelegung dieser Tatsachen darf man annehmen, daß der ,,physiologische Atemreiz" in der CO_2-Spannung des durch die Medulla oblongata fließenden arteriellen Blutes zu sehen ist. Da nun die CO_2-Tension des arteriellen Blutes von dem Gasaustausch in den Alveolen abhängt, ist es für die Beurteilung dieser Frage von ausschlaggebender Bedeutung, eine Methode zu kennen, um die Alveolenluft direkt zu bestimmen.

Haldane und Priestley[12]) haben bei den Versuchen, die sie mit Hilfe der von ihnen angegebenen Methode, ausgeführt haben, gefunden,

*) Vgl. Cohnstein und Zuntz[37]), Arch. f. d. ges. Physiol. 42, 342. 1888.



1. daß unter normalem atmosphärischem Druck die CO_2-Spannung der Alveolarluft für jeden einzelnen Menschen beinahe konstant bleibt; bei verschiedenen Individuen ist sie verschieden groß; 2. daß bei wechselndem atmosphärischem Druck die CO_2-Spannung konstant bleibt, während die O_2-Spannung sich in weiten Grenzen bewegt; 3. daß das Atemzentrum sehr empfindlich gegenüber Steigerung der CO_2-Spannung ist; 0,2% einer Atmosphäre genügen, um die Lungenventilation während der Ruhe um das Doppelte zu vermehren; 4. fällt die O_2-Spannung der Inspirationsluft unter 13% einer Atmosphäre, so wird das Atemzentrum durch O_2-Mangel gereizt, und die CO_2-Spannung fängt an zu fallen; 5. bei Muskelarbeit ist die CO_2-Spannung in leichtem Grade gesteigert, zur selben Zeit findet eine verstärkte Lungenventilation statt. 6. Apnoe wird durch ein Sinken der CO_2-Spannung im Atemzentrum bis unter den Schwellenwert der Erregung bedingt, während gleichzeitig die O_2-Spannung nicht hoch genug ist, um eine Reizung auf das Zentrum auszuüben. Luft, die genügend CO_2 enthält, um ein Sinken der CO_2-Spannung unter den Schwellenwert zu verhindern, ruft nicht einmal eine kurz dauernde Apnoe hervor. Sie glauben, aus diesen Ergebnissen schließen zu dürfen, daß unter normalen Verhältnissen die Lungenventilation ausschließlich auf der CO_2-Spannung im Atemzentrum beruht.

Aber auch noch nach anderer Richtung hin werden Untersuchungen über die Regulation der Atmung vorgenommen. Die Versuche, die Geppert und Zuntz[13]) während starker Muskelarbeit anstellten, haben zu Ergebnissen geführt, die von großer Bedeutung für den weiteren Ausbau der Theorie über das Wesen des Atemreizes wurden. Geppert und Zuntz durchschnitten das Rückenmark eines Hundes, tetanisierten dann seine Hinterpfoten und fanden, daß nach Verlauf einer kurzen Zeit Hyperpnoe einsetzte. Diese Hyperpnoe trat aber bei Abklemmung der die Hinterbeine versorgenden Blutgefäße nicht ein. Löste man aber nach Abklingen des Tetanus die Klemmen, so trat wiederum Hyperpnoe auf, ein deutlicher Beweis dafür, daß das Agens, welches das Atemzentrum reizte, auf dem Blutwege dahin geführt wurde. Analysen der ausgeatmeten Luft ergaben, daß der Prozentgehalt der CO_2 fiel, der Prozentgehalt der O_2 stieg; und im arteriellen Blut fiel der CO_2-Gehalt ebenfalls, während der O_2-Gehalt ungefähr gleich blieb oder leicht anstieg. Hieraus wurde nun gefolgert, daß die verstärkte Atmung weder auf den CO_2-Überschuß noch auf den O_2-Mangel zurückzuführen sei; es wurde vielmehr angenommen, daß das Atemzentrum durch die bei der starken Arbeit entstehenden Stoffwechselprodukte, wahrscheinlich Milchsäure, gereizt wurde*). Diese Versuche haben zu einer Reihe weiterer Experimente anderer Forscher

*) S. auch Lehmann[11]), Arch. f. d. ges. Physiol. **42**, 284. 1888.

geführt, die die von Geppert und Zuntz gemachten Beobachtungen bestätigen konnten (Haldane, Douglas usw.); sie glaubten aber im Gegensatz zu den erstgenannten annehmen zu müssen, daß die Milchsäure nicht den wesentlichen Atemreiz bilde, sondern die CO_2 nur unterstütze. [Eine ausführliche Arbeit, die das ganze Problem der „Regulation der Atmung beim Menschen" behandelt, hat Douglas[14]) veröffentlicht].

In neuerer Zeit hat die Kenntnis der CO_2-Spannung des Blutes auch noch in anderer Richtung an Interesse gewonnen. Bekanntlich ist das Blut bestrebt, seine normale Reaktion unter allen Umständen aufrechtzuerhalten. Steigt unter veränderten Verhältnissen der Gehalt des Blutes an Säuren, so stehen ihm verschiedene Regulationsmethoden zu Gebote, um einen Ausgleich zu schaffen. Einmal werden mit dem Urin mehr Säuren ausgeschieden, zweitens wird beim intermediären Stoffwechsel eine größere Menge Ammoniak gebildet, und drittens wird die CO_2-Spannung des arteriellen Blutes dadurch herabgesetzt, daß CO_2 als schwache Säure aus ihren Alkaliverbindungen herausgedrängt und leicht eliminiert wird. Hasselbalch[15]) konnte bei normalen Versuchspersonen durch Anwendung bestimmter Diätformen die Wirkung zweier dieser Regulationsmethoden beobachten. Er fand, daß bei Fleischkost (also einer „sauren" Form der Ernährung) die CO_2-Tension im Blute und in der Lungenluft herabgesetzt, und daß gleichzeitig der Säuregrad des Harns erhöht wurde.

Es dürfte angebracht sein, an dieser Stelle kurz auf einige heutige Anschauungen über die Vorgänge, die das Gleichgewicht zwischen Basen und Säuren im Blute bedingen, einzugehen.

Das Blut, dessen Reaktion schwach alkalisch resp. neutral ist, hat in sehr hohem Maße die Fähigkeit, seine normale Reaktion aufrechtzuerhalten. Diese Verhältnisse wurden bei einer der Blutsäuren und ihrer Salze besonders genau untersucht, nämlich bei der schwachen Säure H_2CO_3 und der schwachen Base $NaHCO_3$; dabei wurde festgestellt, daß zwischen der freien H_2CO_3 und der $NaHCO_3$ immer dieselbe Beziehung bestehen muß. Die Kohlensäure kommt nach Henderson[16]) „im Blutplasma sehr reichlich, wenn nicht fast ausschließlich als freie Kohlensäure (zu $^1/_{15}$ der Gesamtmenge), Natriumbicarbonat und besonders als Ion $\overline{HCO_3''}$ vor. Entstehen nun pathologische Säuren, die zum allergrößten Teil in Verbindung mit einer Base als Salze vorkommen (nur ganz geringe Mengen, höchstens 0,5% sind als freie Säuren vorhanden; die Konzentration der H-Ionen ist niemals größer als 1—2 Teile in 10 Billionen, und es ist niemals während des Lebens saures Blut zu finden [Henderson*)], so nehmen diese anormalen

*) Zuntz fand allerdings bei sterbenden gehetzten Kaninchen sogar auf Lackmus sauer reagierendes Blut.



Säuren vor allem der Kohlensäure das Alkali fast quantitativ weg. Die Folge hiervon ist, daß nach einer vorübergehenden Steigerung die CO_2-Spannung im arteriellen Blute sinkt. Hier würde man eine Deutung für die vorhin erwähnten Ergebnisse von Geppert und Zuntz finden. Bei der starken Muskelarbeit entsteht das Vielfache an CO_2; die gleichzeitig entstehende Milchsäure treibt überdies große Mengen CO_2 in die Blutbahn, diese Säuren üben einen starken Reiz auf das Atemzentrum aus, es kommt zu einer Hyperpnoe, die nach einiger Zeit wieder aufhört, da einmal die Produktion von Milchsäure nachläßt und außerdem durch die verstärkte Lungenventilation CO_2 aus dem Blute entfernt wird. Untersucht man nun die Exspirationsluft, so muß man eine niedrigere CO_2-Spannung finden, und in der Tat verhält es sich bei den angegebenen Versuchen so. — Es könnte die Reizung des Atemzentrums allerdings außerdem noch durch die H-Ionen bewirkt werden, und wahrscheinlich verhält es sich so, wie Henderson sagt, nämlich, daß „die ganze Sache ein kompliziertes heterogenes, chemisches Gleichgewicht sein könnte".

Ganz ähnliche Verhältnisse liegen auch bei demjenigen pathologischen Zustande vor, der schon durch seine Bezeichnung unsere Aufmerksamkeit in dieser Richtung auf sich zieht: bei der „Acidosis". Beim Diabetes mellitus werden aus noch nicht ganz aufgeklärten Gründen pathologische Säuren (β-Oxybuttersäure, Acetessigsäure) gebildet, die an das Blut weitergegeben und mit dem Harn ausgeschieden werden. Das gleichzeitig auftretende Aceton verläßt den Körper außer durch den Harn auch durch die Lungenluft. Es ist schon lange bekannt, daß bei der diabetischen Acidose mehr Säuren mit dem Urin ausgeschieden werden, und daß mehr Ammoniak als unter normalen Verhältnissen gebildet wird. Die entstehenden Säuren treiben einerseits die Kohlensäure als schwächere Säure aus ihren Alkaliverbindungen heraus; sie wirken auch als Atemreize und schaffen durch die verstärkte Atmung ebenfalls CO_2 aus dem Blute: so kann allmählich der CO_2-Gehalt des Blutes sinken, und zwar proportional dem Ansteigen der „Acidosekörper". Es ist nun Beddard, Pembrey und Spriggs[17]) als Ersten gelungen, zu zeigen, daß die CO_2-Spannung beim Coma diabeticum in der Tat sinkt, und zwar bisweilen bis unter die Hälfte des normalen Wertes. — Es ist einleuchtend, daß die Erkenntnis dieser Zusammenhänge von großer Bedeutung für die klinische Bestimmung der Acidose werden kann.

Um beim Diabetes den Grad der Acidose festzustellen, bedient man sich gewöhnlich der quantitativen Bestimmung der Ketonkörper im Urin. Diese Untersuchungsart ist aber deshalb nicht zuverlässig, weil einmal Aceton durch die Atemluft ausgschieden wird, und weil man vor allen Dingen die Beobachtung gemacht hat, daß gerade bei

drohendem Koma, in einem Falle also, wo genaue Aufschlüsse von größter Bedeutung wären, die Acidosekörper retiniert werden. Genaue Ergebnisse würden daher nur durch eine Analyse des Blutes zu erzielen sein, eine Methodik, die aus leicht verständlichen Gründen für eine wiederholte Untersuchung, wie sie unbedingt erforderlich ist, kaum durchführbar sein dürfte. Von diesen Gesichtspunkten aus wäre es ein großer Fortschritt, falls man in der CO_2-Spannung der Alveolarluft einen neuen Faktor kennenlernte, aus dem man Rückschlüsse auf den Grad der Acidose machen könnte. Man könnte, wie oben gezeigt wurde, durch diese Methode zwar den Grad der Acidose nicht direkt bestimmen, aber auf einem leicht ausführbaren und schnellen Wege sehr weitgehende Rückschlüsse nach dieser Richtung hin machen. Straub[18]), Fridericia[19]), Lauritzen[20]) haben in vielen Fällen von Diabetes mellitus mit der H.-P.-Methode Acidosebestimmungen gemacht und glauben, zu sehr ermutigenden Ergebnissen gekommen zu sein. Fridericia[19]) konnte auch nachweisen, daß die Ammoniakausscheidung parallel mit dem Sinken der CO_2-Spannung steigt.

H. Straub und seine Mitarbeiter[21]) sind von der sehr richtigen Überlegung ausgegangen, daß die „Methode der CO_2-Analyse erst dann vollen klinischen Wert gewinnen wird“, wenn man weiß, „mit welchen Schwankungen der CO_2-Spannung der Alveolarluft unter physiologischen Bedingungen gerechnet werden kann“. Die Frage, ob diese Schwankungen durch Änderungen in der Empfindlichkeit des Atemzentrums, oder durch die Zusammensetzung des Blutes bedingt ist, ist hierbei erst in zweiter Linie von Bedeutung. — Bei ihren sehr interessanten und zum Teil recht originellen Untersuchungen, die sie nach der H.-P.-Methode ausführten, kommen sie einmal zu einer Übereinstimmung mit J. Lindhard[22]), der schon früher durch seine Versuche nachgewiesen hatte, daß die CO_2-Spannung der Alveolarluft mit den Jahreszeiten schwankt, und zwar ist sie im Sommer niedriger als im Winter. (Hier ist vielleicht zu berücksichtigen, daß erhöhte Temperatur die Atmung verstärkt.) Auch sind diese Jahresschwankungen bei verschiedenen Individuen verschieden stark ausgeprägt.

Weitere Versuche wurden angestellt, um das Verhalten der Erregbarkeit des Atemzentrums und die Atmungsregulation im Schlafe zu erforschen. Im Schlafe selbst konnten nach der H.-P.-Methode keine Untersuchungen gemacht werden, wohl aber kurz vor dem Einschlafen und im Halbschlaf bei nächtlichem Erwachen*). Hierbei wurde festgestellt, daß die CO_2-Spannung im arteriellen Blute sehr erheblich, im venösen etwas erhöht ist (die Bestimmung im venösen Blute wurde nach Joh. Plesch[23]) ausgeführt). Straub schließt hieraus

*) An schlafenden Menschen können nach unserer Methode leicht Versuche angestellt werden.

auf eine H-Ionenkonzentration im arteriellen Blute, die sekundär eine „Kohlensäurenarkose des Großhirns" hervorruft. Es würde also während des Schlafes eine Acidosis bestehen. — Neben den Säuren im Blute müßte man aber auch noch den Einfluß der Körpertemperatur und der durch das Atemzentrum strömenden Blutmenge berücksichtigen. Bekanntlich steigert eine Erhöhung der Temperatur die Lungenventilation; hierin wäre also neben den H-Ionen noch ein Reiz für das Atemzentrum zu erblicken. Die Rolle der die Medulla oblongata durchströmenden Blutmenge ist bisher gar nicht berücksichtigt worden. Zuntz konnte schon vor Jahren an Kaninchen und Hunden nachweisen, daß Abklemmung einer Carotis die Lungenventilation um etwa 10% steigert. Man müßte dementsprechend bei Verkalkungsprozessen in den Hirngefäßen eine Erregung durch mangelhafte Blutversorgung erwarten. Das gleiche gilt für erhebliche Störungen der Herztätigkeit. Die ständige Dyspnoe der Herzkranken und deren Steigern in Fällen von Angina pectoris beruht sicher zum Teil auf der mangelhaften Blutversorgung des Atemzentrums, in dem sich die lokal erzeugten Säuren zu höherer Spannung anhäufen. — Man hat weiterhin den Umstand nicht berücksichtigt, daß ein bestimmter, das Atemzentrum treffender Reiz eine entsprechend große Innervation der Atemmuskelm herbeiführen muß. Bestehen nun Hindernisse für die Atmung, so wird der normale Reiz keine genügende Lungenventilation zustande bringen, infolgedessen wird die CO_2-Tension des artiellen Blutes erheblich ansteigen, bis sie ausreicht, um eine genügende Ventilation zu erzwingen.

In einer zweiten Mitteilung wird „Über Änderungen in der Atmungsventilation durch psychische und pharmakologische Einflüsse" berichtet. Man stellte zu diesen Ermittlungen sehr hübsche Versuche an: Man untersuchte die Alveolarluft eines Privatdozenten (Straub?) vor seiner Habilitationsvorlesung, mehrerer Studenten der Medizin vor dem Staatsexamen, einiger Sänger vor einer Engagementsprobe, verschiedener Patienten vor der klinischen Vorstellung usw. In allen diesen Fällen konnte man ein Sinken der CO_2-Spannung um mehrere Millimeter beobachten (bis zu 7,6 mm). Von pharmakologischen Agentien wurden angewandt: Kolapastillen, die die physische und geistige Leistungsfähigkeit steigern sollen; es wurde hierbei Sinken der CO_2-Spannung beobachtet. Morphin erhöht die CO_2-Spannung beträchtlich, die Wirkung dauert längere Zeit an. Bei Veronal wurde zuerst eine Erhöhung der CO_2-Spannung bemerkt, später traten erhebliche Schwankungen auf. Alkohol bewirkte eine Erhöhung der CO_2-Spannung. — Die dritte Mitteilung berichtet über die Tagesschwankungen der CO_2, und zwar wurden Steigerungen nach Nahrungszufuhr festgestellt. Vielleicht analog dem vorher Gesagten bedingt durch

die mechanische Behinderung der Zwerchfellbewegung, welche eine verstärkte Innervation, also erhöhten Reiz im Atemzentrum, nötig macht. — In einer letzten (vierten) Mitteilung werden Versuche bekanntgegeben, die unternommen wurden, um Näheres über das Verhalten des Gaswechsels des tätigen Muskels zu erfahren. Es konnte eine Erhöhung der CO_2-Spannung beobachtet werden, nach langdauernder, einmaliger Arbeit großer Muskelgruppen. Langanhaltende schwere Muskelarbeit (sportliche Leistungen) setzte die CO_2-Spannung während mehrerer Tage bedeutend herab. (Leichte Acidose?)

Alle bisher zitierten Versuche zur Bestimmung der Zusammensetzung der Alveolarluft sind nach der von Haldane und Priestley angegebenen Methode angestellt. — Ich möchte hier die Beschreibungder Versuchsmethodik von Haldane und Priestley nach der Originalveröffentlichung wörtlich wiedergeben (Journ. of Physiol. **32**, 226—227. 1905):

„METHOD OF OBTAINING NORMAL ALVEOLAR AIR.

A piece of india-rubber tube was taken of about 1 inch diameter and 4 feet long. Into one end was fitted a mouthpiece, the other being left open or connected with a spirometer. About 2 or 3 inches from the mouthpiece a small hole was made, through which was inserted air-tight the tube of a gas-receiver. The gas-receiver was provided with a 3-way tap at the upper end, the lower end being either open or closed by a tap. Before an experiment the receiver was filled with mercury if the lower end was open, or else completely exhausted.

The subject of the experiment sat in a comfortable position and breathed quite normally for some time. Just as a normal inspiration ended the then expired quickly and very deeply through the mouthpiece and instantly closed it with his tongue. The tap of the receiver was then turned and a sample of the air in the tube taken for analysis. A second experiment was then done in which the subject expired deeply at the end of a normal expiration. The mean result of the analysis of one or more pairs of samples obtained in this way was taken as representing the mean composition of the dry alveolar air."

Mit Hilfe ihrer Methode haben nun Haldane und Priestley glcichzeitig auch eine Nachprüfung über die Größe des schädlichen Raumes vornehmen können. Da sie einmal die Zusammensetzung der Alveolarluft und zweitens die Zusammensetzung der Exspirationsluft und des Atemvolumens bestimmen können, so ist es hieraus möglich, den schädlichen Raum zu berechnen. — Enthält nämlich die Alveolarluft 6% CO_2, die Exspirationsluft 4%, und beträgt das Atemvolumen (bei 37%) 600 ccm, so besteht die Exspirationsluft aus:

$$600 \times \frac{4}{6} = 400 \text{ ccm Alveolarluft, und}$$
$$200 \text{ ccm atmosphärischer Luft,}$$



mithin ist der „schädliche Raum“ 200 ccm groß. Bei ihren Versuchen, die an 2 Personen (J. S. H. und J. G. P.) vorgenommen wurden, fanden sie als Durchschnittszahlen 142 resp. 189 ccm. Die einzelnen Bestimmungen schwankten bis zu 30%. (Bei J. S. H. zwischen 124 und 243 ccm; bei J. G. P. zwischen 90 und 186 ccm.)

Krogh und Lindhard[24]) machen verschiedene Einwände gegen die H.-P.-Methode. Sie weisen darauf hin, daß der CO_2-Gehalt der Proben durch die Tiefe der vorhergehenden Inspiration (oder Inspirationen) beeinflußt ist, und zwar ist er bei tiefer Atmung niedriger, bei flacher höher. Auch spielt die Zeit, die erforderlich ist, um die vorgeschriebenen Tiefen und scharfen Exspirationen zu machen, bei Muskelarbeit eine ungünstige Rolle in der Genauigkeit der Probeentnahmen. Sie beschreiben nur eine Methode, um Kurven zu konstruieren, die die Variationen des CO_2- und O_2-Gehaltes der Alveolarluft vom Beginn der Exspiration bis zu deren Maximum (welches nach Beendigung der Exspirtaion stattfindet, nachdem die Luft des schädlichen Raumes wieder eingeatmet worden ist) anzeigen.

In einer früheren Arbeit äußert Lindhard (Skand. Arch. f. Physiol. **26**, 221. 1912) ähnliche Bedenken, glaubt aber, daß die Versuchsperson durch Übung allmählich doch zu einer normalen Atemtechnik gelange. In einer anderen Arbeit[22]) — der allerdings eine andere Fragestellung als der unseren zugrunde liegt — beschreibt er eine Modifikation der H.-P.-Methode, die es ermöglicht, die Probenahme der Alveolarluft über eine längere Zeitdauer auszudehnen und außerdem die bewußte Mitarbeit der Versuchsperson auszuschalten. Seine Methode ist kurz folgende: Die Versuchsperson inspiriert durch eine Maske, die Nase und Mund fest umschließt, ein bekanntes Luftgemisch aus einem Spirometer. Die Ausatmung erfolgt ebenfalls durch ein Ventil. Ein schmales Bleirohr, das unmittelbar unterhalb des Exspirationsventils endigt, führt zu einem mit Quecksilber gefüllten Sammelgefäß. Am Ende jeder zweiten oder dritten Exspiration wird ein Teil der zuletzt ausgeatmeten Luft (Alveolarluft) in das Sammelgefäß geleitet.

Herr Geh.-Rat Zuntz, dem ich die Anregung zu meiner Arbeit verdanke, hat ebenfalls verschiedene Bedenken gegen die H.-P.-Methode*), deren hauptsächlichster ist, daß sie sich auf eine einzige Exspiration zur Gewinnung der Alveolarluft stützt. Es ist nun aber bekannt, daß nicht nur der Ungeübte, sondern auch mancher in Atemversuchen Erfahrene seine Atemtechnik wesentlich ändert, sobald die Aufmerksamkeit auf dieselbe gelenkt ist. Gewöhnlich wird die Atmung verstärkt. In den von Zuntz und Mitarbeitern an der Gasuhr ausgeführten Respirationsversuchen fanden sie, daß wenigstens 5, oft aber auch 10 Minuten lang die Atmung fortgedauert haben muß, ehe

*) Siehe Durig und Zuntz[28]), Biochem. Zeitschr. **39**, Heft 5 und 6, 453. 1912.



normale Werte der Ventilation zustande kommen. Es ist deshalb zu erwarten, daß wenigstens jeder Nichtgeübte bei der Haldaneschen Methode falsche Werte der Alveolarspannung erzielen wird. Wie schon Krogh und Lindhard zeigten, wird verstärkte Lungenventilation die Spannung des Sauerstoffs erhöhen, die der Kohlensäure herabsetzen. Umgekehrt wird die durch vertiefte Atmung bedingte Ansaugung einer größeren Menge venösen Blutes das Ergebnis in entgegengesetztem Sinne beeinflussen. Es erscheint deshalb zweckmäßig, die Probenahme der Alveolarluft mit einer Messung der Lungenventilation an der Gasuhr zu kombinieren, und erst wenn letztere Messung konstante Werte ergibt, ohne Wissen des Versuchsobjekts die Probe der Alveolarluft zu entnehmen. Hierbei sollte auch nicht nur eine einzige Exspiration in Betracht gezogen werden, vielmehr der Durchschnitt mehrerer Minuten. Das kann nun in der Weise geschehen, daß man die von Zuntz gewöhnlich benutzte Einrichtung zur Messung des Gaswechsels in Verbindung mit der von Lindhard angegebenen Anordnung zur Probenahme verwendet*). Man kann so die Entnahme der Alveolarluft während der ganzen Dauer eines gewöhnlichen Respirationsversuches (d. h. also 10—30 Minuten lang) vornehmen und damit sicher sein, einen genauen Durchschnitt der Alveolarluft zur Analyse zu bringen. Man hat noch den Vorteil, mit dieser Bestimmung diejenige des Atemvolumens, der respiratorischen Frequenz und des gesamten Gaswechsels zu verbinden. Man wird dann nicht mehr in Versuchung kommen, wie dies Straub in seinen Untersuchungen der Alveolarluft getan hat, aus den gefundenen Gasspannungen bedenklich unsichere Schlüsse auf den Stoffwechsel zu ziehen, da man diesen ja direkt mißt.

Beschreibung der Versuchsanordnung.

Die Versuchsperson, die möglichst bequem auf einem Sofa liegt, atmet bei abgeklemmter Nase durch ein Mundstück ein und aus. Die Anordnung der Ventile und der Zu- und Ableitungswege ist dieselbe wie beim bekannten Zuntz-Geppertschen Respirationsversuch. Unmittelbar unterhalb des Exspirationsventils, das möglichst nahe dem Mundstück sich befindet, ist noch ein schmales Ableitungsrohr eingeschmolzen, das durch einen abklemmbaren Gummischlauch mit einem kalibrierten Glasrohr in Verbindung steht. Dieses Sammelgefäß, das zum Auffangen des Alveolengases bestimmt ist, und das vor Beginn des Versuches mit mit NaCl gesättigtem, angesäuerten Rosolwasser gefüllt wird, ist seinerseits wiederum mit einem Niveaugefäß verbunden.

*) Das Exspirationsventil wird recht nahe an das Mundstück herangebracht und soll möglichst wenig Raum einnehmen.



Gang des Versuches.

Der Gang des Versuches ist der folgende: Man läßt die Versuchsperson einige Zeit ganz ruhig atmen und beginnt dann ohne ihr Wissen mit der Probenahme. Der Experimentator entnimmt am Ende jeder Exspiration (d. h. in dem Moment, in welchem das Exspirationsventil wieder zusammenfällt) durch Lösung einer Klemme einen aliquoten Teil der ausgeatmeten Luft. Nachdem die Sammelröhren für das Alveolengas und für das Respirationsgas sich gefüllt haben (bei einiger Übung kann man erreichen, daß das zur selben Zeit stattfindet), wird dann der Versuch — wiederum ohne Wissen der Versuchsperson — unterbrochen.

Die großen Vorteile dieser Methode bestehen darin, daß die Verhältnisse der Atmungsmechanik sich sehr den physiologischen nähern, und daß man keinerlei Ansprüche an den Willen und Intellekt der Versuchsperson stellt. Je weniger im Gegenteil die Versuchsperson ihre Aufmerksamkeit auf ihre Atmung lenkt, um so normalere und ruhigere Atemzüge erhält man. Außerdem bekommt man nicht nur das Alveolengas eines Atemzuges zur Analyse, sondern das Mittel aus einer Versuchsdauer von 15—20 Minuten. Man hat dadurch mit größerer Wahrscheinlichkeit normal zusammengesetztes Gas. Hinzu kommt noch, daß man gleichzeitig einen Respirationsversuch macht, bei welchem man den Gesamtgaswechsel während des Versuches, den respiratorischen Quotienten und die Atemfrequenz (mittels Kymographion registriert) bestimmen kann.

Versuchsergebnisse.

Bevor zur Untersuchung der Verhältnisse der CO_2-Spannung beim Diabetes mellitus geschritten wurde, wurde eine Reihe von Versuchen an normalen Personen gemacht, um Vergleichswerte zu erhalten. Ich will an dieser Stelle einige Erläuterungen zu den Tabellen vorausschicken. —

Die Analysen des Respirationsgases wurden nach der Zuntz-Geppertschen Methode gemacht. — Die des Alveolengases mit dem Haldane-Apparat, da hierzu immer nur 150 ccm Gas zur Verfügung standen; es war hierdurch trotz der geringen Gasmenge immer möglich, mindestens drei, bisweilen vier Analysen derselben Probe zu machen. — Bei der Berechnung der CO_2-Spannung in den Alveolen wurde die Temperatur in den Lungen nach Loewy[25]) zu 33° angenommen und die hierfür entsprechende Wasserdampftension von 37,4 mm in Abzug gebracht. (Haldane nimmt bei seinen Versuchen die Lungentemperatur zu 37° an.) — Die Größe des alveolären Gasaustausches berechnet man nach der Formel:

$$\frac{\text{(Red.) Atemvolumen pro Min.} \times CO_2\text{-Gehalt der Exspirationsluft}}{CO_2\text{-Gehalt der Alveolenluft}}.$$



Generaltabelle. I. Normalversuche.

W. K. Körpergewicht 65 kg.

Versuch	Datum	Versuchsdauer	Atemzüge	Atemvolumen	Red. Atemvolumen	Größe des alveolären Gasaustausches	Respirationsgas			Alveolargas % Gehalt CO_2	Alveoläre Kohlensäurespannung	Schädlicher Raum	Respiratorischer Quotient	O_2-Verbrauch pro Min.	CO_2-Produktion pro Min.	Anmerkungen
		Min.	pro Min.	pro Min.	pro Min.	pro Min. (red.)	% CO_2	% O_2	% N_2		mm	ccm		ccm	ccm	
1	7. VII. 19	10	12,5	7,202	6,541	4,341	—	—	—	4,543	32,66	180	—	—	—	Bei dem vorangehenden Versuch sehr tiefe Inspiration.
2	8. VII. 19	14	12	7,12	6,531	4,312	3,02	17,30	79,68	4,574	32,96	185	0,841	234,5	197,3	
3	9. VII. 19	12	4	10,85	10,00	8,82	2,79	18,18	79,03	3,160	22,97	295	1,03	171,0	279,2	
4	9. VII. 19	16	12,5	6,726	6,173	3,910	3,10	17,08	79,82	4,894	35,58	181	0,771	245,7	189,6	
5	14. VII. 19	13	15	7,38	6,865	4,901	3,14	17,32	79,54	4,823	34,84	151	0,839	255,38	214,28	
6	14. VII. 19	10	5	10,31	9,580	8,132	3,36	17,73	78,91	3,904	28,20	290	1,06	242,88	257,34	
7	15. VII. 19	14	12,5	7,704	7,187	5,011	3,36	17,36	79,28	4,753	34,24	175	0,922	257,75	237,56	
8	15. VII. 19	16	13	7,165	6,666	4,653	3,40	17,18	79,42	4,826	34,77	155	0,8907	253,3	225,6	
9	16. VII. 19	14	13	7,55	7,032	4,622	3,10	17,63	79,27	4,717	34,14	185	0,934	232,8	217,5	
10	16. VII. 19	9	4	12,317	11,473	9,431	2,92	18,36	78,82	3,552	25,76	385	1,192	282,2	336,5	

Frl. M. St. Körpergewicht 56 kg.

Versuch	Datum	Versuchsdauer	Atemzüge	Atemvolumen	Red. Atemvolumen	Größe des alveolären Gasaustausches	Respirationsgas			Alveolargas % Gehalt CO_2	Alveoläre Kohlensäurespannung	Schädlicher Raum	Respiratorischer Quotient	O_2-Verbrauch pro Min.	CO_2-Produktion pro Min.	Anmerkungen
		Min.	pro Min.	pro Min.	pro Min.	pro Min. (red.)	% CO_2	% O_2	% N_2		mm	ccm		ccm	ccm	
11	8. VII. 19	18	13	5,82	5,316	3,686	3,50	17,30	79,20	5,048	36,38	125	0,962	193,0	190,0	
12	11. VII. 19	15	12	6,93	6,362	4,508	3,80	16,99	79,21	5,363	38,94	154,5	0,962	250,7	241,3	
13	16. VII. 19	17	12	5,745	5,427	3,777	3,28	17,39	79,33	4,713	34,13	137,5	0,915	193,8	177,4	
14	17. VII. 19	19	10,5	5,33	4,892	3,680	3,40	17,07	79,53	4,519	32,62	135,4	0,860	192,2	165,4	
15	18. VII. 19	19	10	5,38	4,932	3,815	3,41	17,17	79,42	4,408	31,80	111,7	0,891	187,9	167,4	
16	18. VII. 19	19	9	5,05	4,584	3,483	3,52	16,89	79,59	4,626	33,35	123	0,848	188,88	160,3	
17	2. VIII. 19	22	11	4,69	—	—	—	—	—	5,005	36,12	—	—	—	—	

L. F. L. Körpergewicht 61,5 kg.

Versuch	Datum	Versuchsdauer	Atemzüge	Atemvolumen	Red. Atemvolumen	Größe des alveolären Gasaustausches	Respirationsgas			Alveolargas % Gehalt CO_2	Alveoläre Kohlensäurespannung	Schädlicher Raum	Respiratorischer Quotient	O_2 Verbrauch pro Min.	CO_2 Produktion pro Min.	Anmerkungen
		Min.	pro Min.	pro Min.	pro Min.	pro Min. (red.)	% CO_2	% O_2	% N_2		mm	ccm		ccm	ccm	
18	11. VII. 19	17	10	5,62	5,023	3,661	3,60	16,77	79,63	4,938	35,85	136,2	0,841	213,5	179,6	
19	12. VII. 19	14	11	7,537	6,881	5,267	3,38	17,31	79,31	4,403	31,54	147	0,925	250,5	231,9	
20	17. VII. 19	18	12	6,274	5,803	4,122	3,58	16,79	79,63	5,040	36,41	140	0,840	245,42	206,24	
21	17. VII. 19	18	12	5,756	5,301	3,950	3,61	16,61	79,78	4,845	35,00	112,5	0,806	235,2	189,6	
22	18. VII. 19	15	—	7,4	—	—	—	—	—	4,510	32,53	—	—	—	—	
23	19. VII. 19	18	12	5,731	5,222	3,810	3,50	—	—	4,796	34,55	118	—	—	—	

II. Versuche an Diabetikern.

C. W. 25 Jahre alt. (Diabetes mell. mit Acidosis) Körpergewicht 51,5 kg.

Versuch	Datum	Versuchsdauer	Atemzüge	Atemvolumen	Red. Atemvolumen	Größe des alveolären Gasaustausches	Respirationsgas			Alveolargas % Gehalt CO_2	Alveoläre Kohlensäurespannung	Schädlicher Raum	Respiratorischer Quotient	O_2 Verbrauch pro Min.	CO_2 Produktion pro Min.	Anmerkungen
		Min.	pro Min.	pro Min.	pro Min.	pro Min. (red.)	% CO_2	% O_2	% N_2		mm	ccm		ccm	ccm	
24	22. VII. 19	18	5	5,198	4,776	3,783	4,67	15,10	80,23	5,903	42,65	198	0,766	287,2	220,1	Patient hält Diät nicht inne, ich verzichte daher darauf, dies. anzugeben.
25	22. VII. 19	18	5,5	4,994	4,578	3,538	4,43	15,42	80,15	5,732	41,42	189	0,768	260,4	200,1	
26	23. VII. 19	18	—	5,940	—	—	—	—	—	6,053	43,53	—	—	—	—	
27	23. VII. 19	18	6	5,750	5,269	3,957	4,53	15,37	80,10	6,031	43,36	218,5	0,777	303,4	235,6	
28	24. VII. 19	15	8	6,404	5,847	—	4,63	15,71	79,66	5,973	43,01	—	0,867	310,23	268,9	liegend; kohlehydratereichere Kost
29	30. VII. 19	19	8	6,037	5,566	4,257	4,02	15,77	80,2	5,256	37,21	163,6	0,740	297,8	220,6	
30	31. VII. 19	17	12	6,287	5,842	4,536	4,30	15,62	80,08	5,536	40,25	108,8	0,774	320,1	248,0	
31	31. VII. 19	19	6	5,402	5,000	4,010	4,54	15,25	80,21	5,661	41,13	165	0,763	293,5	224,0	
32	1. VIII. 19	15	8	7,540	6,965	5,291	3,49	16,61	79,90	4,594	33,38	209,2	0,774	310,6	240,5	

Frl. E. N. 23 Jahre alt. (Diabetes mel. mit Acidosis). Körpergewicht 45,5 kg. Am 28. VIII. 19 im Koma gestorben!

Versuch	Datum	Versuchsdauer	Atemzüge	Atemvolumen	Red. Atemvolumen	Größe des alveolären Gasaustausches	Respirationsgas			Alveolargas % Gehalt CO_2	Alveoläre Kohlensäurespannung	Schädlicher Raum	Respiratorischer Quotient	O_2-Verbrauch pro Min.	CO_2-Produktion pro Min.	Anmerkungen
		Min.	pro Min.	pro Min.	pro Min.	pro Min. (red.)	% CO_2	% O_2	% N_2		mm	ccm		ccm	ccm	
33	26. VII. 19	14	12,5	5,178	4,783	3,677	3,36	16,59	80,05	4,371	31,58	80,8	0,736	215,74	158,76	liegend; Patientin hält die Diät nicht inne
34	26. VII. 19	17	12	5,443	4,992	3,659	3,35	16,84	79,81	4,57	33,03	111	0,787	210,65	165,7	
35	28. VII. 19	18	14,5	6,030	5,573	4,314	3,47	16,63	79,90	4,5	32,53	86,8	0,773	247,6	191,4	
36	28. VII. 19	22	—	5,391	4,970	—	3,34	16,57	80,09	4,483	32,41	—	0,726	225,65	163,9	

III. Versuche nach Haldane.

	End of inspiration	End of exspiration	Im Mittel	Alveoläre CO_2-Spannung	Anmerkungen
W. K.	5,609	5,234	5,421	39,19	Ich behalte die H.sche Nomenklatur bei
	5,246	5,136	5,191	37,53	
	6,175	6,476	6,307	45,56	Vorangehende Atemzüge sehr flach
	6,913	6,283	6,593	47,63	
Frl. M. St.	4,780	4,889	4,834	35,02	
	5,285	5,284	5,284	38,14	
	5,020	4,894	5,012	36,16	
L. F. L.	3,636	3,512	3,574	25,79	
	4,754	4,597	4,675	33,74	
	4,973	4,623	4,788	34,44	

Wie aus den Tabellen hervorgeht, fanden wir bei den normalen Versuchspersonen bedeutend niedrigere Werte als Haldane für den CO_2-Gehalt der Alveolenluft und mithin auch niedrigere Werte als Straub für die CO_2-Spannung. Als Kontrolle für die Richtigkeit des gefundenen Wertes des CO_2-Gehaltes in den Alveolen möge die Größe des CO_2-Gehaltes der Respirationsluft dienen. Die Differenz beider Größen bewegt sich um 1,5% CO_2, ein Wert, der sich mit dem theoretisch berechneten gut deckt, falls man nicht einen „schädlichen Raum" von ungefähr der Hälfte des gesamten Gaswechsels annehmen will. Die CO_2-Spannung hängt vor allem auch, wie aus den Untersuchungen an W. K. deutlich hervorgeht, von der Atemgröße ab.

In Versuch lfd. Nr. 3, 6, 10 hat er bei absichtlich modifizierter Atmung bei 4 Atemzügen und einem Atemvolumen von 10,85 l pro Minute: 22,97 mm Spannung; bei 5 Atemzügen und 10,31 l pro Minute: 28,20 mm; bei 4 Atemzügen und 12,3 l pro Minute: 25,76 mm. Diesen Faktor hat Straub scheinbar gar nicht berücksichtigt.

Versuch	Datum	Versuchsdauer Min.	Atemzüge pro Min.	Atemvolumen pro Min.	Red. Atemvolumen pro Min.	Größe des alveolären Gasaustausches pro Min. (red.)	Respirationsgas			Alveolargas % Gehalt CO_2	Alveoläre Kohlensäurespannung mm	Schädlicher Raum ccm	Respiratorischer Quotient	O_2-Verbrauch pro Min. ccm	CO_2-Produktion pro Min. ccm
							% CO_2	% O_2	% N_2						
3	9. VII. 19	12	4	10,85	10,00	8,82	2,79	18,18	79,03	3,160	22,97	295	1,03	271,0	279,2
6	14. VII. 19	10	5	10,31	9,580	8,132	3,36	17,73	78,91	3,904	28,20	290	1,06	242,88	257,34
10	16. VII. 19	9	4	12,317	11,473	9,431	2,92	18,36	78,72	3,552	25,76	385	1,192	282,2	336,5

Die Ergebnisse bei Frl. M. St. und L. F. L. stimmen mit denjenigen bei W. K. gut überein. Auch bei ihnen fanden wir aber bedeutend niedrigere Werte für die CO_2-Spannung als Straub. Die Schwankungen der Spannung sind auch hier nicht sehr beträchtlich, allerdings bewegen sie sich ohne ersichtliche Gründe bei M. St. zwischen 36,38 und 31,80 mm. (Bei einem Versuch, bei dem wir einen Wert von 38,94 mm fanden, ist eine Verdauungswirkung anzunehmen.) Wir haben die Versuche nach Möglichkeit immer zur selben Tageszeit im nüchternen Zustande und in vollständiger Ruhe angestellt; psychische Erregungen usw. (s. Straub) waren auch nicht vorhanden.

Gegen die Versuchsanordnung bei Haldane ist — unter vollständiger Würdigung der Tatsache, daß er als erster eine Methode angegeben hat, um die Alveolenluft zu erhalten — vor allem einzuwenden, daß die zur Analyse gelangende Probe sehr von der Atmungsmechanik der Versuchsperson abhängt. Ist die Versuchsperson in der Atemtechnik nicht sehr geübt, und ist sie, wie es in den meisten Fällen sein dürfte, mit der Methode nicht vertraut und irgendwie erregt, so wird sie ihre Aufmerksamkeit stark auf ihre Atmung richten und



dann anders als normaliter atmen. Die Atemzüge werden teils tiefer, teils flacher ausfallen, und dieser Umstand wird in hohem Maße, wie auch Krogh und Lindhard zeigten[24]), auf die Lungenventilation einwirken. Wie sehr dies in Betracht kommt, zeigen die oben zitierten Versuche an W. K. Um das aber noch deutlicher ad oculos zu führen, haben wir auch noch einige Haldane-Versuche an ihm ausgeführt, bei denen die vorangehenden Atemzüge sehr flach waren; er erzielte hierbei eine Spannung von 45,56 und 47,63 mm. Das sind zwar extreme Fälle, die aber, bei Berücksichtigung der entgegengesetzten Werte von 22,97 und 25,76 mm, klar zeigen, daß man die Größe der Lungenventilation unbedingt in Betracht ziehen muß.

Die konstantesten Werte für die CO_2-Spannung fanden wir bei W. K. Es ist hierbei aber zu betonen, daß er infolge jahrelanger Übung eine sehr vollkommene Atemtechnik besitzt. Aus der Tabelle

Versuch	Datum	Versuchsdauer Min.	Atemzüge pro Min.	Atemvolumen pro Min.	Red. Atemvolumen pro Min.	Größe des alveolären Gasaustausches pro Min. (red.)	Respirationsgas			Alveolargas % Gehalt CO_2	Alveoläre Kohlensäurespannung mm	Schädlicher Raum ccm	Respiratorischer Quotient	O_2-Verbrauch pro Min. ccm	CO_2-Produktion pro Min. ccm
							% CO_2	% O_2	% N_2						
1	7. VII. 19	10	12,5	7,202	6,541	4,341	—	—	—	4,543	32,66	180	—	—	—
2	8. VII. 19	14	12	7,12	6,531	4,312	3,02	17,30	79,68	4,574	32,96	185	0,841	234,5	197,3
4	9. VII. 19	16	12,5	6,726	6,173	3,910	3,10	17,08	79,82	4,894	35,58	181	0,771	245,7	189,6
5	14. VII. 19	13	15	7,38	6,865	4,901	3,14	17,32	79,54	4,823	34,84	151	0,839	255,38	214,28
7	15. VII. 19	14	12,5	7,704	7,187	5,011	3,36	17,36	79,28	4,753	34,24	175	0,922	257,75	237,56
8	15. VII. 19	16	13	7,165	6,666	4,653	3,40	17,18	79,42	4,826	34,77	155	0,8907	253,3	225,6
9	16. VII. 19	14	13	7,55	7,032	4,622	3,10	17,63	79,27	4,717	34,14	185	0,934	232,8	217,5

sieht man, daß sein Minutenvolumen (7,1—7,7 l) und seine Atemfrequenz (12,5—15) sich innerhalb sehr enger Grenzen bewegen.

M. St. war in der Atemtechnik weniger als W. K., L. F. L. ganz ungeübt. Bei L. F. L.

Versuch	Datum	Versuchsdauer Min.	Atemzüge pro Min.	Atemvolumen pro Min.	Red. Atemvolumen pro Min.	Größe des alveolären Gasaustausches pro Min.	Respirationsgas			Alveolargas %-Gehalt CO_2	Alveoläre Kohlensäurespannung mm	Schädlicher Raum ccm	Respiratorischer Quotient	O_2-Verbrauch pro Min. ccm	CO_2-Produktion pro Min. ccm
							% CO_2	% O_2	% N_2						
18	11. VII. 19	17	10	5,62	5,023	3,661	3,60	16,77	79,63	4,938	35,85	136,2	0,841	213,5	179,6
19	12. VII. 19	14	11	7,537	6,881	5,267	3,38	17,31	79,31	4,403	31,54	147	0,925	250,5	231,9

schwankt an zwei aufeinander folgenden Tagen die CO_2-Spannung zwischen 35,85 und 31,54 mm. In Versuch 18 ist das Minutenvolumen 5,6 in Nr. 19 7,53 l. Es scheint in diesem Falle ein deutlicher Zusammenhang zwischen Größe des Atemvolumens und CO_2-Spannung zu bestehen. Die Frequenz war beinahe dieselbe (10 und 11 Atemzüge pro Minute).



Zusammengefaßt, fanden wir bei unseren normalen Versuchspersonen, unter sich gleich bleibenden äußeren Bedingungen, CO_2-Spannungen, die nicht allzu große Schwankungen aufweisen. Auffällig ist allerdings, daß wir Werte erhalten haben, die nach den Straubschen Anschauungen als durchaus pathologische anzusehen wären. Da keiner von uns vor dem Versuche starke körperliche Arbeit geleistet hat, sich vor oder während des Versuches nicht in starker seelischer Erregung befand und auch sonst nicht unter einem der Einflüsse stand, die nach Straub[21]) eine Herabsetzung der CO_2-Spannung bewirken, so wäre noch in Erwägung zu ziehen, ob eine Acidosis bestanden hätte. Wie ich mich durch Urinuntersuchungen vergewissert habe, war dies auch nicht der Fall. Es wäre daher von Bedeutung, wenn an weiteren normalen Versuchspersonen die Verhältnisse der CO_2-Spannung nach der von Zuntz angegebenen Methode untersucht würden.

Man wird gegen unsere Versuchsanordnung vielleicht einwenden, daß man hierbei nicht reines Alveolargas erhalte, da die Alveolen nicht ad maximum entleert werden. Dieser Einwand würde vielleicht bei einem Atemvolumen von 300 ccm Geltung haben; bei einer Lungenventilation von 500 ccm und mehr, wie sie gewöhnlich und auch in unseren sämtlichen Versuchen erzielt wurde, kommt er aber nicht in Betracht. Sollte es hingegen wirklich nötig sein, scharf zu exspirieren, wie Haldane und Priestley vorschreiben, so glaube ich, daß man, wie oben angeführt, Verhältnisse schafft, die ganz und gar nicht den physiologischen entsprechen.

Zum Vergleiche haben wir noch eine Reihe von Untersuchungen nach der H.-P.-Methode an uns angestellt (s. Tabelle). Wir haben hierbei sehr schwankende Werte gefunden, die aber, wie ich zugebe, darauf zurückzuführen sind, daß wir mit der Atemtechnik der H.-P.-Methode nicht vertraut waren. Gerade diese Erfahrungen bestärken mich in der Ansicht, daß die H.-P.-Methode sich für klinische Untersuchungen nicht eignet. Es ist nicht gut möglich, den Patienten trainieren zu müssen, bevor man annehmen kann, normale Atemzüge bei ihm zu erzielen.

Untersuchungen bei Diabetes.

Meine Untersuchungen an Diabetikern mit Acidosis sind vorläufig wenig zahlreich. Es war in der heutigen Zeit sehr schwer, Krankenmaterial zu bekommen, und von den beiden Diabetikern*), die mir zur Verfügung standen, war die eine Versuchsperson nicht geneigt, mehr als 4 Untersuchungen an sich machen zu lassen. Bei ihr fand

*) Sie stellten sich mir in freundlicher Weise durch die liebenswürdige Vermittlung von Herrn Dr. Munk (II. Med. Klinik, Charité) und Herrn Dr. Zenker (I. Med. Klinik, Charité) zur Verfügung.

ich zwar Werte für die CO_2-Spannung, die nach Straub auf Acidosis schließen lassen dürften, die sich aber mit den bei uns gefundenen Werten gut decken (s. Tabelle Frl. E. N.).

In dem zweiten Falle fanden sich nun merkwürdigerweise ganz entgegengesetzte Werte (s. Tabelle C. N.). Hier finden sich Spannungen, die sich im allgemeinen zwischen 43,36 und 40,25 mm bewegen. In zwei Fällen,

Versuch	Datum	Versuchsdauer Min.	Atemzüge pro Min.	Atemvolumen pro Min.	Red. Atemvolumen pro Min.	Größe des alveolären Gasaustausches pro Min.	Respirationsgas			Alveolargas %-Gehalt CO_2	Alveoläre Kohlensäurespannung mm	Schädlicher Raum ccm	Respiratorischer Quotient	O_2-Verbrauch pro Min. ccm	CO_2-Produktion pro Min. ccm
							% CO_2	% O_2	% N_2						
29	30. VII. 19	19	8	6,037	5,566	4,257	4,02	15,77	80,21	5,256	37,21	163,6	0,740	297,8	220,6
32	1. VIII. 19	15	8	7,540	6,965	5,291	3,49	16,61	79,90	4,594	33,38	209,2	0,774	310,6	240,5

Liegend; Kohlehydratreichere Kost.

die sich in einer Periode befinden, in der eine zur vorhergehenden Periode kohlehydratreichere Ernährung gegeben wurde, und in welchen in Übereinstimmung mit Straub auch niedrigere Werte für die CO_2-Spannung gefunden wurden, kommen wir auf 37,21 und 33,38 mm. In Versuch 32 war aber auch bedeutend höheres Minutenvolumen als in den vorhergehenden. Wodurch das Sinken auf 37 mm bewirkt wurde, ist nicht ersichtlich.

„Schädlicher Raum."

Bei den Untersuchungen über die Größe des „schädlichen Raumes" wurden Werte gefunden, die mit denjenigen von Haldane und Priestley übereinstimmen. Es fanden sich bei den einzelnen Versuchspersonen sehr große Schwankungen, die von der Größe des Atemvolumens abhingen, und die darauf schließen lassen, daß der „schädliche Raum" bis zu einem gewissen Grade sich an der Atmung aktiv durch Erweiterung beteiligt. Es wäre ferner zu berücksichtigen, ob die Infundibula sich bei sehr tiefer Atmung auch erweitern, und ob es hierbei dann nur zu einem unvollkommenen Gasaustausch in den Alveolen kommt. Da nur bei derjenigen Atemluft, die direkt mit der Alveolenwand in Berührung kommt, ein O_2- und CO_2-Austausch stattfindet, so ist es möglich, daß bei starker Dehnung der Alveolen ein Teil des Inspirationsgases unverändert wieder ausgeschieden wird. Nrn.

Versuch	Datum	Versuchsdauer Min.	Atemzüge pro Min.	Atemvolumen pro Min.	Red. Atemvolumen pro Min.	Größe des alveolären Gasaustausches pro Min. (red.)	Respirationsgas			Alveolargas %-Gehalt CO_2	Alveoläre Kohlensäurespannung mm	Schädlicher Raum ccm	Respiratorischer Quotient	O_2-Verbrauch pro Min. ccm	CO_2-Produktion pro Min. ccm
							% CO_2	% O_2	% N_2						
3	9. VII. 19	12	4	10,85	10,00	8,82	2,79	18,18	79,03	3,160	22,97	295	1,03	271,0	279,2
6	14. VII. 19	10	5	10,31	9,580	8,132	3,36	17,73	78,91	3,904	28,20	290	1,06	242,88	257,34
10	16. VII. 19	9	4	12,317	11,473	9,431	2,92	18,36	78,72	3,552	25,76	385	1,192	282,2	336,5

lassen hierauf mit einiger Sicherheit schließen; in diesen Versuchen finden wir niedrige Werte für den CO_2-Gehalt der Respirations- und Alveolenluft. Es ist daher möglich, daß die bei forcierter Atmung gefundenen sehr hohen Werte für die Größe des „schädlichen Raumes“ nicht den tatsächlichen Verhältnissen entsprechen.

Zusammenfassung.

1. Es wird eine Methode beschrieben, nach der man gleichzeitig Untersuchungen über die Zusammensetzung der Alveolarluft, den respiratorischen Gaswechsel und die Größe der Lungenventilation anstellen kann.

2. Diese Methode hat den Vorteil, die bewußte Teilnahme der Versuchsperson an dem Versuche auszuschalten, und verhindert dadurch eine Beeinträchtigung der Lungenventilation durch modifizierte Atmung seitens der Versuchsperson.

3. Bei 3 normalen Versuchspersonen wurden CO_2-Spannungen gefunden, die nach den Anschauungen von Straub, Fridericia usw. als pathologisch niedrig anzusehen wären.

4. In einem Falle von Diabetes mellitus mit Acidosis wurden Werte für die CO_2-Spannung gefunden, die mit den von mir als normal gefundenen übereinstimmen. In einem zweiten Falle war die Spannung im Gegensatz hierzu heraufgesetzt. Sie bewegte sich innerhalb von Grenzen, die nach den bisher geltenden Ansichten als normal zu bezeichnen wären.

5. Es muß darauf hingewiesen werden, daß bei Rückschlüssen aus einem Sinken der CO_2-Spannung stets die Lungenventilation berücksichtigt werden muß.

6. Die Untersuchungen über die Größe des „schädlichen Raumes“ ergaben Zahlen, die mit den von Haldane und Priestley gefundenen übereinstimmen. Es ist wahrscheinlich, daß sich der „schädliche Raum“ bis zu einem gewissen Grade an der Atmung aktiv beteiligt. — Es sei noch erwähnt, daß sich bei einer, allerdings kleinen und schwächlichen Versuchsperson, ein „schädlicher Raum“ von rund nur 90 ccm fand.

Literaturverzeichnis.

1. Bohr, Nagel, Handb. d. Physiol. — 2. Gréhant, Journal de l'anat. et de physiol. 1864, I, p. 523. — 3. A. Loewy, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **58**, 416. 1894. — 4. A. Loewy, Arch. f. d. ges. Physiol. **58**, 409. 1894. — 5. Whytt, Essay on the vital and other involontary motions 1751, p. 211. — 6. Schwartz, Die vorzeitigen Atembewegungen. Leipzig 1858. — 7. Pflüger, Arch. f. d. ges. Physiol. **1**, 61. 1868. — 8. Rosenthal, Hermann, Handb. d. Physiol. **4**, 2, 261. — 9. Traube, Ges. Beiträge z. Pathol. u. Physiol. **1**, 282, 452. — 10. Miescher-Rüsch, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1885, S. 355. — 11. Haldane & Lorrain Smith, Journ. of Path. and Bacter. **1**, 168. 1892. — 12. Haldane & Priestley,



Journ. of Physiol. **32**, 225. 1905. — 13. Geppert und Zuntz, Arch. f. d. ges. Physiol. **42**, 189. 1888. — 14. Douglas, Ergebn. d. Physiol. **14**, 338. 1914. — 15. Hasselbalch, Biochem. Zeitschr. **46**, 403. 1912. — 16. Henderson, Ergebn. d. Physiol. 8, 254. 1909. — 17. Beddard, Pembrey & Spriggs, Brit. med. Journ. **2**, 578. 1908. Journ. of Phys. **37**, 39. 1908. — 18. Straub, Arch. f. klin. Med. **109**, 223. 1913. — 19. Fridericia, Zeitschr. f. klin. Med. **80**, 1. 1914. — 20. Lauritzen, Zeitschr. f. klin. Med. **80**, 13. 1914. — 21. Straub und Mitarbeiter, Arch. f. klin. Med. **117**, 397. 1915. — 22. Lindhard, Journal of Phys. **42**, 337. 1911; Skand. Arch. f. Phys. **26**, 221. 1912. — 23. J. Plesch, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Ther. **6**, 380. 1909. — 24. Krogh und Lindhard, Journ. of Phys. **47**, 431. 1914. — 25. A. Loewy und Gerhartz, Arch. f. d. ges. Physiol. **155**, 231. 1912. — 26. Lehmann, Arch. f. d. ges. Physiol. **42**, 284. 1888. — 27. Cohnstein und Zuntz, Arch. f. d. ges. Physiol. **42**, 342. 1888. — 28. Durig und Zuntz, Biochem. Zeizschr. **39**, Heft 5 und 6, 453. 1912.

Zuntz, Hermann, Handb. d. Physiol. **4**, 2. 1882. — Zuntz, Loewy, Müller, Caspary, Höhenklima und Bergwanderung. — Landois, Lehrb. d. Physiol. **1**. 1916. 14. Aufl.

Sprengel, Versuch einer pragmat. Geschichte der Arzneikunde. — Haeser, Lehrb. d. Geschichte der Medizin.

Es sei mir an dieser Stelle gestattet, Herrn Geh. Reg.-Rat Prof. Dr. Zuntz, der mir die Anregung zu dieser Arbeit gab und mir bei der Ausführung seinen wohlwollenden Rat angedeihen ließ, sowie Frl. M. Steuber und Herrn Dr. W. Klein, welche mir bei den Versuchen große Hilfe leisteten, meinen besten Dank auszusprechen.



(Aus dem Institute für allgemeine und experimentelle Pathologie [Vorstand: Hofrat Prof. Paltauf] und der Herzstation, Wien IX [Ärztlicher Leiter: Doz. Dr. R. Kaufmann].)

Beiträge zur Entstehungsweise extrasystolischer Allorhythmien.

Vierte Mitteilung.

Über Parasystolie, eine besondere Art extrasystolischer Rhythmusstörungen.

Von

R. Kaufmann und **C. J. Rothberger.**

Mit 14 Textabbildungen.

(Eingegangen am 20. Januar 1920.)

In unserer ersten Mitteilung[1]) haben wir gezeigt, daß es möglich wäre, einfache aurikuläre, sowie einfache und komplizierte ventrikuläre Allorhythmien als Ausdruck einer ektopischen rhythmischen Reizbildung aufzufassen, weil künstliche ektopische Pararhythmie zu diesen Bildern der Extrasystolie führt. Wir haben dabei erwähnt, daß eine Pararhythmie, deren Rhythmus frequenter ist als der der nomotopen Reizstelle, als paroxysmale Tachykardie zutage tritt, weil die ektopische Stelle die Führung übernimmt, daß aber eine Pararhythmie, deren Reizbildung langsamer ist als die des Sinusknotens, die besprochenen Bilder der Allorhythmie erzeugen könnte. Die Voraussetzung für eine langsamer als der Sinusrhythmus zustande kommende rhythmische ektopische Reizbildung ist das Bestehen eines Schutzes der ektopischen Reizstelle gegen das Eindringen des nomotopen Reizes, die „Schutzblockierung".

Das Verhalten der im langsamen Rhythmus schlagenden Extrareizstelle würde ihre Analogie im Verhalten des automatisch schlagenden Ventrikels haben Auch der idioventrikuläre Rhythmus kann sich nur unter dem Schutze eines A.-V.-Blockes bilden.

In unserer zweiten Mitteilung[2]) haben wir einen Fall veröffentlicht, welcher zeigt, daß eine ektopische Pararhythmie, welche frequenter erfolgt als der Sinusrhythmus, nicht, wie wir der allgemeinen Annahme

[1]) Kaufmann und Rothberger, Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. **5**, 349. 1917.

[2]) Kaufmann und Rothberger, Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. **7**, 199. 1919.

folgend oben ausführten, unter allen Umständen zur paroxysmalen Tachykardie führen muß. Der Fall zeigt eine rascher als im Sinus erfolgende ektopische Reizerzeugung; aber beim Versuch, in die übrige Herzmuskulatur überzutreten, wird dieser Reiz in wechselndem Verhältnis blockiert (*Austrittsblockierung*), so zwar, daß mitunter nur jeder dritte, zeitweise zwei Reize nacheinander übergeleitet werden, während die folgenden nicht übertreten können usw. Einfache Blockierungsverhältnisse führten zu den Bildern der Allorhythmie, kompliziertere zu bunten Extrasystolien oder kurzen paroxysmalen Anfällen. Da aber, auch von dieser wechselnden Blockierung abgesehen, die Stelle der Reizbildung vor dem Eintritt des Normalreizes andauernd geschützt war, so bestand eine doppelte Art von Blockierung: eine Austritts- und Eintritts-(Schutz-)Blockierung. In einfacher Weise läßt sich dieses Verhältnis vielleicht darauf zurückführen, daß die Blockierungsgrenze in der Richtung zum Reizherd in diesem Falle nicht durchgängig war, in der Richtung zum Sinus dagegen in wechselnden Zeitintervallen sich passierbar erwies.

Wir haben bis jetzt eine große Anzahl von Extrasystolien untersucht und dabei sechs weitere Fälle gefunden, in welchen wir auf Grund der am Schluß dieser Arbeit zusammengestellten Regeln das Bestehen einer „*Parasystolie*", d. h. *einer neben dem Sinusrhythmus erfolgenden rhythmischen Reizbildung an abnormer Stelle* annehmen zu können glauben. Diese neuen Fälle, welche in der vorliegenden Publikation genauer beschrieben werden sollen, bilden gemeinsam mit dem in unserer zweiten Mitteilung veröffentlichten Fall eine größere Reihe von Parasystolien, deren Studium es ermöglichen kann, gewisse Eigentümlichkeiten aufzufinden und von diesen vielleicht einen Weg zum Verständnis solcher Fälle zu gewinnen, welche der richtigen Deutung derzeit noch Schwierigkeiten bereiten.

In jedem der hier beschriebenen Fälle blieb das EKG der Extrasystolen unverändert, so daß nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse auf das Vorhandensein nur eines reizbildenden Punktes geschlossen werden kann.

Allerdings scheint es, als ob dieser Schluß nicht unbedingt gültig wäre. Er beruht auf der besonders von *Lewis*[1]) auf Grund ausgedehnter klinischer und experimenteller Untersuchungen erhärteten Tatsache, daß nicht 2 Reizpunkte am Herzen genau dasselbe Elektrogramm geben, wenn auch die unbegrenzte Zahl der Varianten im wesentlichen mit den 3 von *Kraus* und *Nicolai* angegebenen Typen übereinstimmt. Daraus kann man folgern, daß gleiche Elektrogramme auf einen gleichen Ursprungsort hinweisen. Es ist aber kaum fraglich, daß dies nicht mehr zutreffen muß, wenn 2 Reizpunkte sich in mikroskopisch kleiner Distanz voneinander befinden; dann werden sie wohl dasselbe Elektrogramm geben. Dies wäre für die Frage der Lokalisation des Ausgangspunktes natürlich

[1]) *Lewis*, Mechanismus der Herztätigkeit, S. 160. Wien 1912.

gleichgültig, dagegen ausschlaggebend für die uns interessierende Frage, ob eine rhythmische Reizbildung anzunehmen ist. Andrerseits weiß man, daß auch von demselben Punkte ausgehende E-S, besonders wenn sie rasch aufeinander folgen, Elektrogramme geben können, welche in der Größe und der Form der Zacken kleine Unterschiede aufweisen; so fällt es angesichts derartiger kleiner Formverschiedenheiten oft schwer zu entscheiden, ob man noch einen gleichen Ursprungsort annehmen darf oder nicht. Nun beziehen sich alle diese Angaben auf E-S die von der Oberfläche des Herzens ausgelöst worden sind. Es wird aber heute angenommen und ist auch wahrscheinlicher, daß die E-S nicht von der Außenseite des Herzens ausgehen, sondern vom Reizleitungssystem, welches wohl auch als Reizbildungssystem angesehen werden darf. Da kommt nun ein neuer Faktor hinzu, welcher auch bei gleichem Ausgangspunkt sogar tiefgreifende Formverschiedenheiten zur Folge haben kann, das ist die ungleichmäßige Wiederherstellung der Leitfähigkeit in den unterhalb des Ursprungsortes gelegenen Teilen des spezifischen Muskelgewebes. Man kennt seit Lewis[1]) die von ganz atypischen Kammerelektrogrammen gefolgten vorzeitigen Vorhofextrasystolen, und die Versuche von Rothberger und Winterberg[2]), in welchen einzelne Äste der Tawaraschen Schenkel durchschnitten wurden, zeigen, welch gewaltige Änderungen das Kammerelektrogramm dadurch erleiden kann. Es ist nun ohne weiteres klar, daß 2 von demselben Punkte im Reizleitungssystem ausgehende E-S sehr verschiedene Elektrogramme haben müssen, je nachdem ob der Weg in die Peripherie ganz frei oder zum Teil blockiert ist.

Diese hauptsächlich für die Elektrogramme der ventrikulären E-S geltenden Bemerkungen zeigen, daß man sich nicht mit absoluter Sicherheit darauf verlassen kann, daß E-S, deren Elektrogramm gleich ist, auch von demselben Punkte ausgehen, während andrerseits geringe Unterschiede in der Form denselben Ursprungsort nicht ausschließen müssen. Viel weniger sicher ist der Schluß auf den Ausgangspunkt bei den Vorhofsextrasystolen, da die Vorhofzacke kleiner ist und in ihrer Form keine so markanten Details aufweist. Dasselbe gilt für die atrioventrikulären E-S, bei welchen bekanntlich verschiedene Teile des Tawaraschen Knotens in Betracht kommen.

Wenn wir in den folgenden Ausführungen annehmen, daß E-S mit gleichem Elektrogramm von demselben Punkte ausgehen, so geschieht dies deswegen, weil wir die oben erwähnten Einwände für Ausnahmen zu halten berechtigt sind. Man hat auch insbesondere dann, wenn in einem sehr langen Kurvenstück die E-S immer dasselbe Elektrogramm aufweisen, keinen Grund anzunehmen, daß ihr Ursprungsort gewechselt hätte.

Die den folgenden Untersuchungen zugrunde liegenden Kurvenstücke sind sehr lange; meist wurden 100—300 Herzschläge ohne Unterbrechung registriert. Nur von den in früheren Jahren untersuchten Patienten standen nur kürzere Stücke zur Verfügung. Es scheint uns wichtig, lange Kurven, wenn möglich ohne Unterbrechung aufzunehmen, weil es oft vorkommt, daß einzelne Stellen gut mit der Annahme eines eigenen Extrareizrhythmus übereinstimmen, während andere dagegen sprechen. Die Zeitschreibung erfolgte meist mit Stimmgabel (50 bzw. 100 Schwingungen pro Sekunde); später haben

[1]) Lewis, Heart 2, 35. 1911; 3, 293. 1912. Mechanismus der Herzaktion. S. 150. Wien 1912.

[2]) Rothberger und Winterberg, Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. 5, 264. 1917.



wir aber den Jacquet (Fünftelsekunden-Schreibung) bevorzugt, denn das Auszählen der Stimmgabelschwingungen in sehr langen Kurvenstücken ist außerordentlich anstrengend, und wir haben uns davon überzeugt, daß die Zeitschreibung in $^1/_5''$ genügend genaue Resultate gibt, wenn nur der Gang regelmäßig und die Geschwindigkeit nicht zu gering ist. Kurven, in welchen die Abstände der $^1/_5''$-Marken nicht gleich sind, kann man nicht brauchen. So haben wir leider einige sehr interessante Fälle, welche uns von anderer Seite zur Verfügung gestellt worden waren, nicht verwenden können. In den mit Jacquet aufgenommenen Kurven haben wir uns eine Kontrolle dadurch verschafft, daß wir dort, wo zwischen zwei E-S mehrere Normalschläge lagen, die durch Addition der einzelnen Herzperioden gewonnene Zahl mit dem Ergebnis der direkten Messung des E-S-Intervalls verglichen; man findet dann, daß der Fehler sehr gering ist und bei einiger Sorgfalt 1—2% nicht übersteigt.

Ergebnisse.

Die zu untersuchende Frage war, ob in unseren Fällen von Allorhythmie sich eine selbständige Extrareizbildung nachweisen läßt, also im Sinne unserer zweiten Mitteilung eine Parasystolie, bei welcher ein an abnormer Stelle wirksamer Reizherd rhythmisch tätig ist. Bei dieser Untersuchung verfahren wir verschieden, je nachdem ob die E-S einzeln in der Kurve verstreut sind oder ob zwei oder mehrere nacheinander auftreten. Im ersten Falle werden wir voraussetzen, daß die Intervalle zwischen den E-S Vielfache der Extrareizperiode sind, denn wir stellen uns ja vor, daß die ungleich langen Intervalle dadurch entstehen, daß eine wechselnde Anzahl von Extrareizen am Übertritt in das Myokard verhindert ist (Austrittsblockierung). Wir werden also prüfen, ob die verschiedenen Intervalle zwischen den E-S einen gemeinsamen Teiler haben. Hier muß aber unterschieden werden zwischen den Fällen mit wechselnder und solchen mit gleichbleibender Kupplung[1]). Nur im ersten Falle wird die Möglichkeit, trotz der in ihrer Länge schwankenden Kupplung einen gemeinsamen Teiler zu finden, das Bestehen einer Parasystolie wahrscheinlich machen. Dagegen kann dort, wo die Kupplung gleich lang ist, ein derartiger Schluß nicht gezogen werden, weil, wie wir noch genauer ausführen werden, schon der Aufbau der Allorhythmie die Teilbarkeit der E-S-Intervalle im gewünschten Sinne bedingt und also selbstverständlich macht.

In denjenigen Fällen, in welchen die E-S paarweise oder in größerer Anzahl nacheinander auftreten, gehen wir von der Annahme aus, daß zwei oder mehrere Extrareize nacheinander die Blockierung durch-

[1]) Als „Kupplung" bezeichnen wir das der E-S vorangehende Intervall.



brochen haben und in das Myokard übergetreten sind, so daß ihre Entfernung voneinander die Extrareizperiode darstellt[1]). Das Bestehen einer Parasystolie würde man dann daran erkennen, daß die den E-S-Gruppen vorangehenden und nachfolgenden größeren Intervalle durch die Extrareizperiode teilbar sind.

Wir bringen zunächst einen Fall mit einzelnen E-S.

I. T. M. Prot.-Nr. 881. Einzelne aurikuläre E-S mit pos. Vorhofzacke.

Nr.	Dauer der vorangehenden Herzperiode	Kupplung	Nr.	Dauer der vorangehenden Herzperiode	Kupplung	Nr.	Dauer der vorangehenden Herzperiode	Kupplung
0	**Extrasystole**	?	29	86		57	71	
1	88		30	76		58	**56**	**56**
2	75		31	77		59	84	
3	76		32	75		60	72	
4	76		33	**70**	**70**	61	70	
5	**65**	**65**	34	78		62	**65**	**65**
6	87		35	74		63	80	
7	75		36	75		64	75	
8	74		37	**58**	**58**	65	73	
9	**46**	**46**	38	84		66	**65**	**65**
10	85		39	73		67	82	
11	74		40	72		68	74	
12	72		41	**50**	**50**	69	73	
13	**48**	**48**	42	82		70	**66**	**66**
14	84		43	72		71	84	
15	73		44	72		72	76	
16	72		45	**50**	**50**	73	74	
17	74		46	84		74	**56**	**56**
18	**65**	**65**	47	74		75	86	
19	89		48	75		76	76	
20	78		49	75		77	76	
21	76		50	**65**	**65**	78	**44**	**44**
22	78		51	84		79	84	
23	**53**	**53**	52	74		80	76	
24	89		53	75		81	74	
25	78		54	**48**	**48**	82	**50**	**50**
26	79		55	84		83	83	
27	78		56	73		84	74	
28	**54**	**54**						

Diese sowie die folgenden Zahlentabellen geben die bei der Ausrechnung der ganzen Kurve gewonnenen Werte in hundertstel Sekunden wieder. Die erste Kolonne enthält, der Reihe nach numeriert, die aufeinanderfolgenden Herzschläge. Die zweite Kolonne gibt die Dauer der

[1]) Das setzt aber voraus, daß der Übertritt der Reize in das Myokard gleich rasch erfolgt: wenn dagegen, wie das bei Leitungsstörungen oft der Fall ist, der zweite Reiz langsamer geleitet wird als der erste, dann wäre die Reizperiode um einen nicht näher bekannten Betrag kleiner als das Intervall.

jeder Systole vorangehenden Herzperiode an, und zwar zeigen die fettgedruckten Ziffern die Länge der Extraperioden — der „Kupplungen"; diese Zahlen sind, um den Bau der Allorhythmie recht deutlich zu machen, noch einmal in der dritten Kolonne angeführt: 5, 9, 13 usf. sind also E-S. Die Abbildung so langer Kurvenstücke ist natürlich unmöglich und wäre auch unübersichtlich, während die Darstellung in Tabellen alles Wesentliche auf gedrängtem Raume enthält.

Es handelt sich in diesem Falle um aurikuläre E-S mit positiver Vorhofzacke und stark verkürzter Pause. Der Sinusrhythmus zeigt nur sehr geringe Schwankungen (70—79), die Kupplungen dagegen sehr stark differierende Werte (44—70). Die E-S sind anscheinend ohne irgendeine Regel in die Kurve eingestreut. Die zwischen ihnen liegenden Intervalle betragen:

0— 5 : 380	28—33 : 384	54—58 : 284
5— 9 : 282	33—37 : 285	58—62 : 291
9—13 : 279	37—41 : 279	62—66 : 293
13—18 : 368	41—45 : 276	66—70 : 295
18—23 : 374	45—50 : 373	70—74 : 290
23—28 : 378	50—54 : 281	74—78 : 282
		78—82 : 284

Die Analyse ergibt nun, daß diese anscheinend regellosen E-S-Intervalle durch große, kaum schwankende Teilzahlen in sehr einfachem Verhältnis teilbar sind. Man kann sie nämlich leicht in zwei Gruppen von einander naheliegenden Werten bringen; einerseits 282, 279, 285, 279, 276, 281, 284, 291, 293, 295, 290, 282, 284; andererseits 380, 368, 374, 378, 384, 373. Bereits diese Gruppeneinteilung macht darauf aufmerksam, daß die Intervalle nicht ausschließlich durch Zufall zustande kommen; das zeigt sich nicht nur in dem engen Zusammenliegen einzelner Zahlen (281, 282, 284, 285 usw.), sondern auch in der Wiederholung einiger Zahlen (282, 284, 279 je zweimal). Die zuerst genannten Werte gruppieren sich um die Zahl 285 (das Mittel beträgt genau 284,7), der Durchschnitt der zweiten Gruppe beträgt 376.

Wenn die Extrasystolie dieses Falles durch Parasystolie zustande kommt, so müssen die beiden Mittelzahlen Vielfache des Extrasystolenintervalls sein; es muß die Zahl 285 dadurch zustande kommen, daß die Extrareizperiode (x) a mal in ihr enthalten ist ($285 = a\,x$); die Zahl 376 dadurch, daß sie x b mal wiederholt ($376 = b\,x$). Es müßte aber ferner der Unterschied zwischen 376 und 285 wieder die Extrareizperiode in ganzer Zahl enthalten ($376 - 285 = 91 = (b-a)\,x$). Die weitere Berechnung geschieht nach dem Prinzip der Ermittlung des größten gemeinsamen Teilers. Diese Berechnung ergibt zunächst nur annähernde Werte ($285 : 3 = 95$, $376 : 4 = 94$, $376 - 285 = 91$). Diese Ziffern liegen aber (es handelt sich hier um



$^1/_{100}$ Sekunden) so nahe beisammen, und der Durchschnitt der zweiten Gruppe ist überdies aus so wenig Zahlen ermittelt, daß eine Korrektur dieser Zahl, welche innerhalb des Streukegels liegt und die Differenzen im größten gemeinsamen Maß aufhebt, sicher erlaubt ist. Nehmen wir als Mittelwert der zweiten Gruppe statt 376 die Zahl 380, so ergibt sich die folgende Berechnung:

1. $380 - 285 = 95$.
2. $285 = 3 \times 95$
3. $380 = 4 \times 95$

So ergibt sich ein sehr einfaches Bild der in diesem Falle vorliegenden Verteilung der Extrasystolen. Die einzelnen Extrareizperioden weichen von der berechneten Zahl 95 höchstens um $^3/_{100}$ Sekunden nach der einen oder anderen Richtung ab. Eine Blockierung im Verhältnis 3 : 1 gibt die Extrasystolenintervalle der ersten Gruppe, eine Blockierung im Verhältnis 4 : 1 die Intervalle der zweiten Gruppe. Der Fall löst sich als Parasystolie aurikulären Ursprungs auf und die scheinbar ganz regellos eingestreuten E-S stehen an gesetzmäßigem Platz.

Es ist klar, daß das E-S-Intervall auch $^1/_n$ von 95 sein könnte, wenn dafür der Grad der Blockierung n mal stärker angenommen wird. So könnte es sich auch um einen Pararhythmus von 47,5 handeln, welcher je 6- und 8 mal blockiert ist. Für die Erkenntnis dieses Falles als Parasystolie ist gerade die ungewöhnliche Größe des Teilers 95 wichtig, denn gemeinsame Teiler lassen sich natürlich um so leichter finden, je kleiner man sie annimmt. Dagegen ist für eine aurikuläre abnorme Reizbildung ein Intervall von 95 — entsprechend einer Frequenz von 63 pro Minute — unwahrscheinlich, ein Intervall von 47,5 — Frequenz ca. 128 — plausibler (natürlich käme auch $^{95}/_3$ in Frage: Frequenz ca. 190).

Wenn wir nun die zwischen den E-S liegenden Intervalle auf einen ungefähr bei 47,5 liegenden Teiler prüfen, so ergibt sich:

Nr.	Intervall zwischen zwei aufeinanderfolgenden E-S		Nr.	Intervall zwischen zwei aufeinanderfolgenden E-S	
0—5	380	8 × 47,5	45—50	373	8 × 46,63
5—9	282	6 × 47	50—54	281	6 × 47
9—13	279	6 × 46,5	54—58	284	6 × 47,3
13—18	368	8 × 46	58—62	291	6 × 48,5
18—23	374	8 × 46,75	62—66	293	6 × 48,8
23—28	378	8 × 47,25	66—70	295	6 × 49
28—33	384	8 × 48	70—74	290	6 × 48,3
33—37	285	6 × 47,5	74—78	282	6 × 47
37—41	279	6 × 46,5	78—82	284	6 × 47,3
41—45	276	6 × 46			



Die folgende graphische Tabelle zeigt alle bei der Ausmessung der Kurve gewonnenen Werte in übersichtlicher Weise. In der Abszisse sind die Nummern der aufeinanderfolgenden Herzschläge der Reihe nach aufgeschrieben; die Zahl 2 bedeutet das Intervall zwischen den Systolen 1 und 2, die Ziffer 3 das Intervall zwischen Schlag 2 und 3 usw.[1]) In der Ordinate ist die Länge der Intervalle in $^1/_{100}''$ aufgetragen und die Höhepunkte sind miteinander verbunden; der Anstieg der Kurve entspricht daher einer Verlangsamung, der Abstieg einer Beschleunigung des Herzschlags. Verläuft die gezeichnete Kurve z. B. an dem Abszissenpunkt 4 durch die Ordinatenhöhe 76, so bedeutet das, daß die Länge des Intervalls zwischen den Systolen 3 und 4 0,76″ beträgt. Die E-S sind in der Kurve der

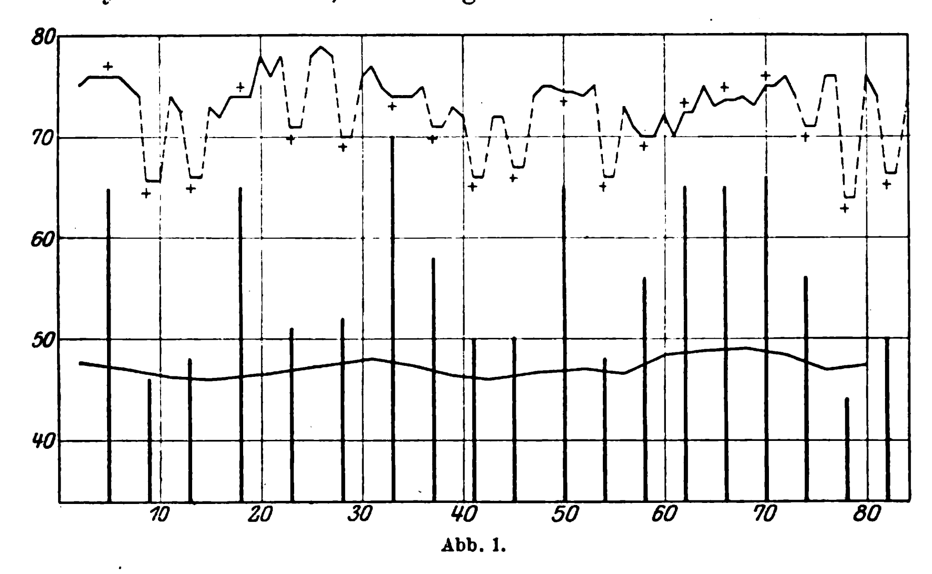


Abb. 1.

Sinusfrequenz mit Kreuzen markiert, und die Bigemini überall als kompensiert berechnet; da sie in diesem Falle dort, wo die Kupplung kurz ist, von einer verkürzten Pause gefolgt waren, reichen die entsprechenden Bigemini weit unter die Sinuskurve herunter; an diesen Stellen ist die Kurve, welche dort die wahre Sinusfrequenz nicht erkennen läßt, als unterbrochene Linie gezeichnet. Die den E-S entsprechenden Kreuze stehen über der entsprechenden Nummer auf der Abszisse und über diesen Nummern erheben sich senkrechte Striche, deren Höhe die Länge der Kupplung anzeigt.

Die Kurve der Sinusfrequenz zeigt, wenn wir von den Bigeminis mit verkürzter Pause absehen, mäßige periodische Schwankungen: Höhepunkte sieht man bei 4—6, 20—28, 48—54 und bei 64—72. Da-

[1]) In der Abb. 1 sind wegen der zur Reproduktion erforderlichen Verkleinerung des Originals nur die Nummern 10, 20, 30 usf. kenntlich gemacht.



zwischen liegen mehr oder weniger ausgesprochene Senkungen. Unten sieht man eine zweite, quer durch die Kupplungsstriche ziehende Linie. Diese zeigt die Schwankungen des ungefähr bei 47,5 liegenden Teilers der verschiedenen zwischen den E-S liegenden Intervalle, also die Schwankungen der Extrareizperiode. Die Linie ist dadurch erhalten, daß die Größe des Teilers zwischen den Kupplungen in der Ordinate aufgetragen und die einzelnen Punkte miteinander verbunden wurden. Man sieht nun, wie auch die Extrareizperiode Schwankungen unterliegt und daß diese im wesentlichen mit den Schwankungen der Sinusfrequenz parallel gehen, in ganz ähnlicher Weise, wie es auch der in unserer zweiten Mitteilung beschriebene Fall (a—v E-S) gezeigt hatte. Durch dieses Verhalten scheint uns die Wahrscheinlichkeit, daß wir einen Fall von rhythmischer Extrareizbildung mit periodischer Blockierung vor uns haben, noch größer zu werden. Dafür sprechen auch die großen Unterschiede in der Länge der Kupplungen, denn sie weisen deutlich darauf hin, daß ein zweiter, mit dem normalen nicht übereinstimmender Rhythmus sich geltend macht.

Doppelte und gehäufte Extrasystolen.

II. P. M. Atrioventrikuläre E-S.

Die Tabelle der 1. Aufnahme (S. 49) zeigt einen konstanten Sinusrhythmus (Normalintervall 51—55) und eine regelmäßige atrioventrikuläre Allorhythmie. Die Distanz zwischen den doppelten E-S schwankt zwischen 40 und 44, die größeren Intervalle, d. i. die Distanzen zwischen der zweiten Extrasystole eines Paares und der ersten des folgenden Paares sind mit ganz geringen Differenzen überall viermal so groß. Bei der zweiten Aufnahme (nach 14 Tagen) (S. 50, 51) zeigt Pat. bei wieder konstantem, etwas langsamerem Sinusrhythmus nur einzelne E-S in ganz regelmäßiger Allorhythmie (eine E-S nach je zwei Normalschlägen). Die Kupplung schwankt zwischen 40 und 45, die Intervalle zwischen den E-S zwischen 161 und 175. Die Normalperioden variieren in den ersten 44 Schlägen zwischen 58 und 57, von Nr. 44 bis Nr. 81 zwischen 56 und 55, dann bis Nr. 120 zwischen 57 und 56; von Nr. 120 bis zum Ende der Kurve gehen sie auf 54 und 55 herunter. Die Kupplung beträgt während der ersten Strecke, welche die längsten E-S-Intervalle enthält, fast durchaus 44 (nur zweimal 45, einmal 46); von Nr. 43 an schwankt sie zwischen 42 und 41 und beträgt nur einmal 40.

Die beifolgende Zeichnung gibt die Verhältnisse aus dem Mittelstück der 2. Aufnahme[1]):

[1]) In dieser wie in den folgenden schematischen Abbildungen sind die Normalschläge als abwärts, die E-S als aufwärts gerichtete Pfeile dargestellt; diese tragen einen kleinen Querstrich dort, wo der betreffende Reiz nicht wirksam wird, und zwar entweder durch Austrittsblockierung oder durch Zusammenfallen mit



Das Aussehen dieser Kurve gibt keinerlei Anhaltspunkt für die Art des extrasystolischen Mechanismus. Wie bei jeder festgekuppelten

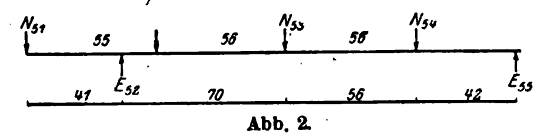


Abb. 2.

Allorhythmie, so liegt bei dieser die Annahme nahe, daß die der Extrasystole vorangehende Normalsystole die Ursache der Extrasystole sein könnte.

II. P. M. Prot.-Nr. 423. Atrioventrikuläre E-S.
I. Aufnahme.

Nr.	Dauer der vorangehenden Herzperiode	Kupplung	Intervall zwischen den E-S
Ableitung I.			
1	—		
2	44	44	
3	42	42	42
4	73		170
5	53		4 × 42,5
6	44	44	
7	43	43	43
8	72		169
9	53		4 × 42,25
10	44	44	
11	43	43	43
12	72		169
13	54		4 × 42,25
14	43	43	
Ableitung II.			
15	—		
16	47	47	
17	40	40	40
18	71		165
19	52		4 × 41,25
20	42	42	
21	43	43	43
22	70		
23	51		
24	—		
25	71		166
26	52		4 × 41,50
27	43	43	
28	44	44	44
29	74		171
30	53		4 × 43
31	44	44	
32	42	42	42
Ableitung III.			
33	—		
34	40	40	
35	68		168
36	54		4 × 42
37	46	46	
38	42	42	42
39	74		
40	55		
41	—		
42	45	45	
43	43	43	43
44	72		168
45	53		4 × 42
46	43	43	
47	43	43	43
48	72		168
49	53		4 × 42
50	43	43	
51	43	43	43

der refraktären Periode. Dort, wo die nach aufwärts gerichteten Pfeile auch über die Horizontale fortgesetzt sind, soll angezeigt werden, daß der betreffende Extrareiz auf den Sinus zurückgegriffen hat.



P. M. 2. Aufnahme.

Nr.	Dauer der vorangehenden Herzperiode	Kupplung	Intervall zwischen den E-S
	Ableitung I.		
1	—	—	
2	69		
3	58		171
4	**44**	**44**	
5	71		
6	57		172
7	**44**	**44**	
8	71		
9	57		172
10	**44**	**44**	
11	71		
12	57		172
13	**44**	**44**	
14	70		
15	56		170
16	**44**	**44**	
17	71		
18	58		173
19	**44**	**44**	
20	71		
21	58		172
22	**44**	**44**	
23	**58**	**58**	
		(aurik. E-S)	228
24	68		170
25	58		
26	**44**	**44**	
27	72		
28	58		175
29	**45**	**45**	
30	70		
31	58		174
32	**46**	**46**	
33	69		
34	57		171
35	**45**	**45**	
36	69		
37	57		171
38	**45**	**45**	
39	69		
40	58		171
41	**44**	**44**	

Nr.	Dauer der vorangehenden Herzperiode	Kupplung	Intervall zwischen den E-S
	Ableitung II.		
42	—		
43	**41**	**41**	
44	71		
45	57		170
46	**42**	**42**	
47	70		
48	56		168
49	**42**	**42**	
50	70		
51	55		166
52	**41**	**41**	
53	70		
54	56		168
55	**42**	**42**	
56	70		
57	56		167
58	**41**	**41**	
59	70		
60	55		167
61	**42**	**42**	
62	70		
63	56		168
64	**42**	**42**	
65	70		
66	56		168
67	**42**	**42**	
68	70		
69	55		166
70	**41**	**41**	
71	70		
72	55		166
73	**41**	**41**	
74	70		
75	55		165
76	**40**	**40**	
77	70		
78	55		166
79	**41**	**41**	
	Ableitung III.		
80	55		
81	**42**	**42**	
82	69		
83	56		167
84	**42**	**42**	

P. M. 2. Aufnahme. (Fortsetzung).

Nr.	Dauer der vorangehenden Herzperiode	Kupplung	Intervall zwischen den E-S	Nr.	Dauer der vorangehenden Herzperiode	Kupplung	Intervall zwischen den E-S
85	69			106	70		
86	56		166	107	56		168
87	**41**	41		108	**42**	42	
88	70			109	68		
89	56		167	110	56		166
90	**41**	41		111	**42**	42	
91	69			112	68		
92	56		167	113	56		166
93	**42**	42		114	**42**	42	
94	69			115	70		
95	57		168	116	56		168
96	**42**	42		117	**42**	42	
97	70			118	70		
98	56		168	119	56		168
99	**42**	42		120	**42**	42	
100	71			121	68		
101	56		169	122	55		165
102	**42**	42		123	**42**	42	
103	70			124	65		
104	57		168	125	54		161
105	**41**	41		126	**42**	42	
				127	65		

Die auf S. 49 wiedergegebene Tabelle der ersten Aufnahme, von welcher wir im folgenden die Pulse 2—7 abbilden, spricht aber mit großer Deutlichkeit für das Bestehen einer Parasystolie. Sie zeigt zunächst (oberes Schema), daß der Extrareiz zweimal nacheinander wirksam werden kann, daß er demnach eine Periode hat. Versucht man das Intervall zwischen dem zweiten Extrareiz des ersten Paares

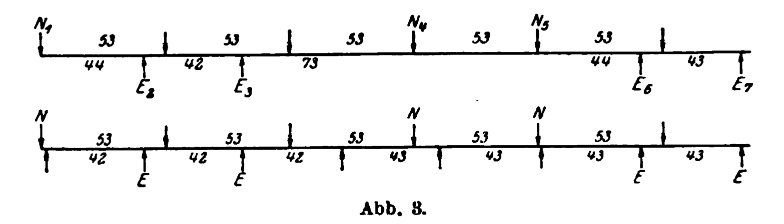


Abb. 3.

und dem ersten des zweiten Paares in der Art einer regelmäßigen Para-Rhythmusbildung zu teilen, so gelangt man zu dem im unteren Schema wiedergegebenen Bilde. Dieses zeigt, daß zwei das Herz zur Extrakontraktion anregende Reize mit drei Extrareizen alternieren, welche nicht zu Extrasystolen führen. Für den 5. und 6. dieser Reize wäre die Möglichkeit gegeben, daß sie deshalb wirkungslos bleiben, weil sie in die refraktäre Zeit der Normalschläge fallen; für den vierten Reiz



des Schemas kann dieser Grund nicht gelten. Seine Wirkungslosigkeit kann nur in unserem Sinne durch Blockierung erklärt werden.

Die Vorstellung, welche Wenckebach gelegentlich äußert, daß die zweite Extrasystole deshalb der ersten folgt, weil „die Ursache der Extrasystole bei der ersten Extrasystole nicht erschöpft ist und weiter wirkt, bis noch eine Extrasystole nach immer gleicher Zeit auftritt", könnte für diesen Fall, wie für andere wohl irgendeine Art von gleichmäßiger Kupplung plausibel machen. Sie würde aber in unserem Falle dieses merkwürdige Zeitverhältnis nicht erklären, daß die großen Intervalle zwischen den Extrasystolen (die Distanz zwischen der zweiten Extrasystole eines Paares und der ersten des nächsten Paares) gerade ein Vielfaches des kleinen Intervalles sind. Die Annahme einer Parasystolie beruht auf diesem Zeitverhältnis und erklärt es.

Wenn uns die Einschiebung der doppelten Extrasystole in diesem Falle erlaubt, mit größter Wahrscheinlichkeit das Bestehen einer Parasystolie anzunehmen, so dürfen wir diesen Fall weiterhin dazu verwenden, um einige Eigentümlichkeiten parasystolischer Allorhythmie zu studieren, welche geeignet sind, in anderen, weniger klaren Fällen Fingerzeige für die richtige Deutung zu ergeben.

Wir haben oben angeführt, daß das Sinusintervall im Verlauf der 127 Systolen umfassenden zweiten Aufnahme einigermaßen schwankt. Es ist am längsten zwischen Nr. 1 bis ungefähr 47 und am kürzesten am Ende der Aufnahme (Nr. 120—127). Wenn wir daran festhalten, wie es die vorhergehenden Zeichnungen ergeben haben, daß das Intervall zwischen den Extrasystolen dieser Aufnahme das vierfache Extrareizintervall ist, so zeigt es sich, daß in diesem Falle die Frequenz des Extrarhythmus parallel der Frequenz des Normalrhythmus schwankt. Dort, wo das Normalintervall 58 beträgt und die Intervalle der aufeinanderfolgenden Systolen die Reihenfolge 44, 72, 58, 45 haben, beträgt die Distanz zwischen den Extrareizen $\frac{72 + 58 + 45}{4} = \frac{175}{4} = 43^3/_4$; im letzten Teil der Kurve, wo die Reihenfolge 42, 65, 54, 42 ist, beträgt das einzelne Extrareizintervall $\frac{65 + 54 + 42}{4} = \frac{161}{4} = 40^1/_4$. Dieses Mitschwanken des Extrareizes, von welchem die konstante Kupplung abhängt, geht durch diese ganze Aufnahme.

Dieselbe Art der Abhängigkeit der Extrareizfrequenz vom Tonus der extrakardialen Nerven haben wir in dem in unserer 2. Mitteilung veröffentlichten Falle gefunden. Auch dort hatte es sich um eine atrioventrikuläre Allorhythmie gehandelt. Es ist bemerkenswert, daß auch in jenem Falle das Extrareizintervall 0,42 Sekunden betrug.

Eine ganz isoliert auftretende Unregelmäßigkeit, welche aber gerade wegen der Übersichtlichkeit der anderen, vollständig gleichmäßig verlaufenden Vorgänge analysierbar ist, zeigen die Systolen 22—26 der zweiten Aufnahme. So unwichtig dieser vereinzelte Vorgang erscheinen könnte, so ist er doch geeignet, in anderen, weniger klaren Fällen



von Parasystolie scheinbare Unstimmigkeiten des Rhythmus aufzuklären.

Die Stelle 22—26 zeigt einen Aufbau, welchen das folgende Schema wiedergibt. (Abb. 4).

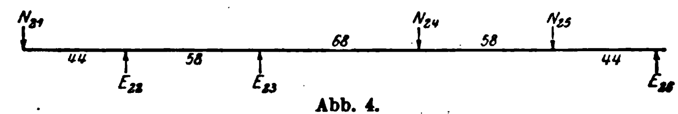


Abb. 4.

Es scheint, als ob hier die Annahme einer Parasystolie widerlegt wäre. Denn die Kurve zeigt folgendes. In einer Distanz von 58 nach der ersten Extrasystole setzt eine zweite ein, welche wie die elektrokardiographische Aufnahme ergibt, eine aurikuläre, nicht (wie alle übrigen Extrasystolen dieses Falles) eine atrioventrikuläre ist. Der Einfall dieser E-S stört den Normalrhythmus nicht wesentlich, denn das Intervall zwischen den Normalschlägen 21 und 24 beträgt 170, also fast 3 mal 57 (Normalintervall 58). Nach der kompensatorischen Pause (68) folgt die Normalperiode 58 und dann die Kupplung 44, wie bei einer ganzen Reihe vorausgehender und folgender E-S. Aber während die vorhergehenden allorhythmischen Perioden ein Extrasystolen-Intervall von $\frac{71 + 58 + 44}{4} = \frac{173}{4} = 43^1/_4$ ergeben, hätte man in diesem Fall von Nr. 22—26 ein Intervall von $58 + 68 + 58 + 44 = 228$, welches, durch 4 geteilt, ein Extrareizintervall von 57, durch 5 geteilt ein Intervall von $45^3/_4$ ergeben würde — Verlängerungen der Extrareizperiode, welche, da der Sinusrhythmus dauernd 58 beträgt, nicht erklärt werden könnten.

Die folgende Figur gibt die Erklärung. Zum besseren Verständnis ist das unmittelbar vorhergehende Kurvenstück 19—22 als Beispiel der gewöhnlichen Allorhythmie dieses Falles mit abgebildet:

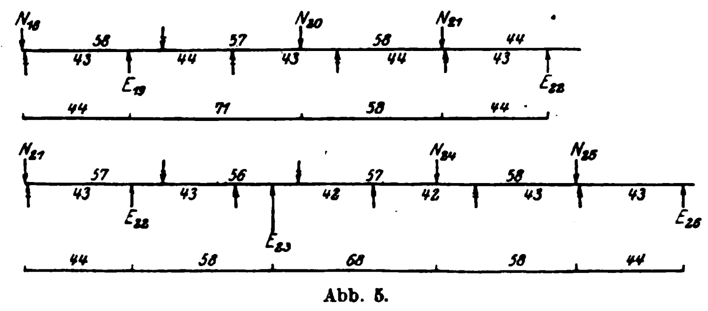


Abb. 5.

Das Schema zeigt folgendes: Während es der aurikulären Extrasystole E_{23} (untere Abbildung) nicht gelingt, in den Sinus einzudringen — was übrigens auch für die atrioventrikuläre Extrasystole in diesem Falle gilt — so dringt sie doch in den im Tawaraschen Knoten gelegenen Extrareizherd und verschiebt dort den Rhythmus. Von der



Extrasystole E_{23} an gerechnet geht die Extrareizbildung wieder in ihrem gewöhnlichen Gang — der auch an anderen Stellen der Kurve bei konstantem Sinusrhythmus um $^1/_{100}$ Sekunden variiert — weiter. Wie vor der Unterbrechung durch die aurikuläre Extrasystole (siehe die obere Abbildung), so besteht auch nachher eine Blockierung des atrioventrikulären Reizherdes im Verhältnis 4 : 1, so daß auch wieder erst dem vierten Extrareiz — von dem Durchbruch des aurikulären Extrareizes an gerechnet — der Austritt gegen das Herz zu gelingt.

Nach Auflösung des scheinbaren Widerspruches der Systolenkette 22—26 kann dieser Fall, soweit das vorhandene Kurvenmaterial reicht, als sicherer Beleg für eine parasystolische Reizerzeugung angesehen werden. Daraus würde weiter folgen, daß der im Tawaraschen Knoten gelegene Reizherd gegen die vom Sinus kommenden Erregungen schutzblockiert ist, da er ja sonst einen Eigenrhythmus nicht aufrechterhalten könnte. Nur der einzige, im Vorhof entstehende Extrareiz Nr. 23 macht eine Ausnahme, denn er verschiebt den atrioventrikulären Rhythmus in unzweifelhafter Weise. Andere Beispiele einer solchen Durchbrechung der Schutzblockierung werden wir noch in unserem letzten Fall finden. Es ist gewiß auch erwähnenswert, daß, wie die Vollständigkeit der kompensatorischen Pause nach jeder atrioventrikulären E-S in diesem wie in anderen Fällen anzeigt, auch der Sinus gegen rückläufige Reize schutzblockiert sein kann. Hat doch Winterberg[1]) im Experiment gefunden, daß sogar beim Vorhofflimmern die physiologische Reizperiode erhalten bleiben kann.

Wenn wir nach Aufklärung dieses Falles als eines Beispieles von parasystolischer Reizbildung den Rhythmus des Normal- und des Extrareizes berechnen und dieser Berechnung denjenigen Teil der Kurve zugrunde legen, in welchem diese beiden Rhythmen die strengste Konstanz zeigen (2. Aufnahme Nr. 1—41), so zeigt es sich, daß der Sinusrhythmus zwischen 56 und 58 schwankt, der Extrareizrhythmus zwischen $\frac{170}{4}$ und $\frac{175}{4}$, demnach zwischen $42^2/_4$ und $43^3/_4$. Der „unbeeinflußte" Sinusrhythmus ergibt daher das Intervall 57, der unbeeinflußte Extrareizrhythmus das Intervall $43^1/_8$. Der Vergleich dieser beiden Werte zeigt nun, daß die im Sinusknoten und im Extrareizherd zum Ausdruck kommenden Rhythmen sich zueinander fast wie $1 : {}^3/_4$ verhalten ($3 \times 57 = 171 = 4 \times 42^3/_4$).

III. P. A. Aurikuläre E-S mit positiver Vorhofzacke.

Dieser Fall — aurikuläre E-S mit positiver Vorhofzacke — wurde 2 mal untersucht: das erstemal wurden 211, das zweitemal 252 Herzschläge aufgenommen. Von der 1. Aufnahme bringen wir nur das bei Ableitung II und erhöhter Empfindlichkeit des Galvanometers registrierte Mittelstück, weil nur bei diesem die P-Zacken so deutlich waren, daß an ihnen gemessen werden konnte. Auch da sind aber zum Teil wegen der Superposition der Vorhofzacke auf die vorhergehende Nachschwankung, zum Teil wegen der abgerundeten Form der P-Zacke

[1]) Winterberg, Studien über Herzflimmern III. Über das Wesen der postundulatorischen Pause. Archiv f. d. ges. Physiol. 128, 482ff. 1909.



III. P. A. Prot.-Nr. 585. Aurikuläre E-S mit pos. Vorhofzacke.

1. Aufnahme. (Ableitung II, erhöhte Empfindlichkeit).

Nr.	Dauer der vorangehenden Herzperiode	Kupplung	Intervall zwischen den E-S
84	49		
85	82	82	
86	30	30	30
87	30	30	30
88	57		
89	50		188
90	49		
91	82	82	
92	29	29	29
93	30	30	30
94	58		
95	51		191
96	50		
97	82	82	
98	28	28	28
99	30	30	30
100	59		
101	50		190
102	49		
103	82	82	
104	30	30	30
105	30	30	30
106	58		
107	49		187
108	48		
109	82	82	
110	30	30	30
111	29	29	29
112	58		
113	50		188
114	48		
115	82	82	
116	28	28	28
117	29	29	29
118	57		
119	50		188
120	49		
121	82	82	
122	30	30	30
123	30	30	30

Nr.	Dauer der vorangehenden Herzperiode	Kupplung	Intervall zwischen den E-S
124	56		
125	50		188
126	50		
127	82	82	
128	29	29	29
129	29	29	29
130	57		
131	50		189
132	50		
133	82	82	
134	30	30	30
135	29	29	29
136	57		
137	52		191
138	50		
139	82	82	
140	29	29	29
141	29	29	29
142	58		
143	50		190
144	50		
145	82	82	
146	29	29	29
147	29	29	29
148	57		
149	50		187
150	48		
151	82	82	
152	30	30	30
153	26	26	26
154	30	30	30
155	57		
156	48		183
157	46		
158	82	82	
159	31	31	31
160	27	27	27
161	28	28	28
162	58		
163	48		185
164	48		
165	81	31	

1. Aufnahme. (Fortsetzung).

Nr.	Dauer der vorangehenden Herzperiode	Kupplung	Intervall zwischen den E-S	Nr.	Dauer der vorangehenden Herzperiode	Kupplung	Intervall zwischen den E-S
166	**28**	**28**	28	175	58		
167	**28?**	**28?**	28?	176	50		190
168	**36?**	**36?**	36?	177	50		
169	56			178	**32**	**32**	
170	50			179	**32**	**32**	32
171	48		185	180	**28**	**28**	28
172	**31**	**31**		181	58		
173	**31**	**31**	31	182	50		
174	**27**	**27**	27	183	50		

III. P. A. 2. Aufnahme.

(B bedeutet Blockierung an der Atrioventrikulargrenze). a abnormes Kammer-EKG.

Nr.	Dauer der vorangehenden Herzperiode	Kupplung	Intervall zwischen den E-S	Nr.	Dauer der vorangehenden Herzperiode	Kupplung	Intervall zwischen den E-S
1	64			26	**30** B	**30**	30
2	62			27	**30**	**30**	30
3	**46**	**46**		28	**30** a	**30**	30
4	**29** B	**29**	29	29	**31** B	**31**	31
5	**28**	**28**	28	30	**32**	**32**	32
6	75			31	73		
7	60			32	62		
8	61		292	33	64		296
9	62			34	63		
10	**34**	**34**		35	**34**	**34**	
11	**30** B	**30**	30	36	**30** B	**30**	30
12	**30**	**30**	30	37	**28**	**28**	28
13	78			38	81		
14	62			39	66		
15	62		297	40	64		309
16	61			41	64		
17	**34**	**34**		42	**34**	**34**	
18	**33** B	**33**	33	43	**32** B	**32**	32
19	**30**	**30**	30	44	**29**	**29**	29
20	**32**	**32**	32	45	75		
21	74			46	62		244
22	58			47	61		
23	60		286	48	**46**	**46**	
24	60						
25	**34**	**34**					

2. Aufnahme (Fortsetzung).

(B bedeutet Blockierung an der Atrioventrikulargrenze.) a abnormes Kammer-EKG.

Nr.	Dauer der vorangehenden Herzperiode	Kupplung	Intervall zwischen den E-S
49	80	80	30
50	80 B	80	30
51	80	80	30
52	80	80	30
53	80	80	30
54	80	80	30
55	72		
56	62		
57	62		292
58	62		
59	84	84	
60	80 B	80	30
61	80	80	30
62	84	84	34
63	78		
64	63		
65	60		
66	62		
67	84	84	
68	80 B	80	30
69	81	81	31
70	75		
71	62		
72	61		295
73	63		
74	84	84	
75	80 B	80	30
76	80	80	30
77	82 a	82	32
78	82 B	82	32
79 }	kein P		
80 }	a — v?		
81 }	139		293
82	60		
83	60		
84	84	84	
85	80 B	80	30
86	80	80	30
87	82 a	82	32
88	80 B	80	30

Nr.	Dauer der vorangehenden Herzperiode	Kupplung	Intervall zwischen den E-S
89	42		
90	60		
91	60		256
92	60		
93	84	84	
94	80 B	80	30
95	80	80	30
96	80	80	30
97	42		
98	60		
99	62		260
100	62		
101	84	84	
102	80 B	80	30
103	80	80	30
104	78		
105	63		249
106	63		
107	45	45	
108	80 B	80	30
109	80	80	30
110	80	80	30
111	29 B	29	29
112	80	80	30
113	78		
114	64		
115	64		314
116	63		
117	45	45	
118	80 B	80	30
119	80	80	30
120	73		
121	60		
122	64		291
123	60		
124	84	84	
125	81 B	81	31
126	80	30	30
127	75		
128	56		
129	60		283
130	58		
131	84	84	

2. Aufnahme (Fortsetzung).

(B bedeutet Blockierung an der Atrioventrikulargrenze.) a abnormes Kammer-EKG.

Nr.	Dauer der vorangehenden Herzperiode	Kupplung	Intervall zwischen den E-S	Nr.	Dauer der vorangehenden Herzperiode	Kupplung	Intervall zwischen den E-S
132	30 B	30	30	151	73		
133	32	32	32	152	60		239
134	32	32	32	153	60		
135	32	32	32	154	46	46	
136	72			155	29	29	29
137	60			156	31 B	31	31
138	58		285	157	30	30	30
139	58			158	32	32	32
140	37	37		159	31 a	31	31
141	31	31	31	160	38	38	38
142	31 B	31	31	161	71		
143	31	31	31	162	60		
144	68			163	60		286
145	60			164	59		
146	60		280	165	36	36	
147	58			166	30 B	30	30
148	34	34		167	31	31	31
149	30 B	30	30	168	74		
150	31	31	31				

2. Aufnahme. Nach Kniebeugen.

(B bedeutet Blockierung an der Atrioventrikulargrenze.)

Nr.	Dauer der vorangehenden Herzperiode	Kupplung	Intervall zwischen den E-S	Nr.	Dauer der vorangehenden Herzperiode	Kupplung	Intervall zwischen den E-S
169	29	29		183	32	32	32
170	32	32	32	184	29	29	29
171	29	29	29	185	57		
172	56			186	48		180
173	46		177	187	46		
174	46			188	29	29	
175	29	29		189	34	34	34
167	32	32	32	190	29	29	29
177	30	30	30	191	29	29	29
178	29	29	29	192	59		
179	59			193	50		
180	48		182	194	52		
181	46			195	56		
182	29	29		196	31	31	

2. Aufnahme. Nach Kniebeugen (Fortsetzung).
(B bedeutet Blockierung an der Atrioventrikulargrenze.)

Nr.	Dauer der vorangehenden Herzperiode	Kupplung	Intervall zwischen den E-S
197	**81**	**81**	31
198	**28**	**28**	28
199	**81**	**81**	31
200	65		
201	54		206
202	56		
203	**81**	**81**	
204	**88**	**88**	33
205	**80**	**80**	30
206	60		
207	53		194
208	50		
209	**81**	**81**	
210	**88**	**88**	33
211	**80**	**80**	30
212	**29**	**29**	29
213	59		
214	53		196
215	53		
216	**81**	**81**	
217	**82**	**82**	32
217a	**80** B	**80**	30
218	64		
219	56		
220	57		252
221	46		
222	**29**	**29**	
223	**80**	**80**	30
224	63		
225	53		
226	57		260
227	56		
228	**81**	**81**	
229	75		
230	58		
231	58		281
232	58		
233	**82**	**82**	
234	76		
235	60		
236	60		288
237	58		
238	**84**	**84**	
239	**84**	**84**	34
240	72		
241	58		236
242	60		
243	**46**	**46**	
244	**29**	**29**	29
244a	**80**?	**80**?	30?
245	65?		
246	55		
247	60		298
248	56		
249	**82**	**82**	
250	79		
251	60		
252	61		

die angegebenen Werte nicht auf 0,01—0,02 Sekunden genau festzustellen gewesen. Merkwürdig ist, daß bei der 2. Aufnahme meist die 2. E-S in der Reihe nicht auf die Kammern übergeht[1]) (in der Tabelle mit B bezeichnet) und andere durch ein atypisches Kammer-EKG Reizleitungsstörungen innerhalb der Verzweigungen der Tawaraschen Schenkel anzeigen (in der Tabelle mit a bezeichnet).

In diesem Falle bestand bei nahezu konstantem Sinusrhythmus (Normalperiode bei der 1. Aufnahme ca. 50, bei der 2. ca. 60) eine

[1]) Diese Vorhofreize treffen mit der vorhergehenden Kammersystole derart zusammen, daß die ganze Überleitungszeit in die refraktäre Phase der Kammern fällt. Nach Kniebeugen gehen alle Reize auf die Ventrikel über; nur einmal (217a) bleibt die zugehörige Vs aus; atypische Kammer-EKGe. finden sich nach der körperlichen Arbeit nicht mehr.

ziemlich regelmäßige Allorhythmie, indem Gruppen von 4—5 Normalschlägen mit solchen von 3—7 E-S abwechselten, deren Aufeinanderfolge überall dieselbe war: die erste Kupplung war wieder länger (34—46), die anderen alle nahezu gleich (28—30, meist 30, einzelne Male 31, 33, 34, einmal 38). Man darf also wohl von vornherein annehmen, daß in diesem Falle ein im Rhythmus von zirka 0,30 arbeitender Extrareizherd tätig ist. Die zwischen den E-S-Gruppen liegenden Intervalle (3—4 Normalperioden + erste Kupplung) geben nun in der Tat, wie aus der folgenden Zusammenstellung hervorgeht, ebenfalls einen ungefähr bei 30 liegenden Teiler. Auf dem analysierten Stück der 1. Aufnahme ist die Allorhythmie gerade so regelmäßig, daß zwischen den E-S-Gruppen immer drei Normalschläge liegen.

Bei der Aufstellung der folgenden Tabelle wurde nur derjenige Teil der Kurven verwendet, welcher eine deutliche Messung der P-Zacken erlaubte.

1. Aufnahme.

Intervalle zwischen den E-S-Gruppen	Durchschnitt
183, 185, 185, 187, 187, 188, 188, 188, 188, 189 190, 190, 190, 191, 191	188, 6 × 31

2. Aufnahme.

Nr.	Intervall		Nr.	Intervall		Nr.	Intervall	
5—10	292	10 × 29,2	96—101	260	9 × 29	Nach Kniebeugen		
12—17	297	10 × 29,7	103—107	249	8 × 31	171—175	177	6 × 29,5
20—25	286	9 × 31,7	112—117	314	10 × 31,4	178—182	182	6 × 30,3
30—35	296	10 × 29,6	119—124	291	10 × 29,1	184—188	180	6 × 30
37—42	309	10 × 30,9	126—131	283	9 × 31,4	199—203	206	7 × 29,4
44—48	244	8 × 30,5	135—140	285	9 × 31,4	205—209	194	7 × 28
54—59	292	10 × 29,2	143—148	280	9 × 31	212—216	196	7 × 28
69—74	295	10 × 29,5	150—154	239	8 × 29,9	217a—222	252	9 × 28
78—84	293	10 × 29,3	160—165	286	9 × 31,8	223—228	260	9 × 29
88—93	256	8 × 31,2				228—233	281	10 × 28,1
						233—238	288	10 × 28,8
						239—243	236	8 × 29,5
						244—249	298	10 × 29,8

Die genauere Analyse welche die Annahme eines im Tempo von ca. 0,30 Sekunden arbeitenden parasystolischen Herdes bestätigt, wird im folgenden durchgeführt.

Wir bringen hier zunächst den Anfang der mit erhöhter Empfindlichkeit geschriebenen Stelle der 1. Aufnahme zur Darstellung (Abb. 6). Es sind hier auch diejenigen Extrareize eingezeichnet, welche nach unserer Annahme in der Zwischenzeit zwischen den Extrasystolen zur Bildung, aber nicht zur Wirkung gelangen. Wir kommen darauf später zurück.

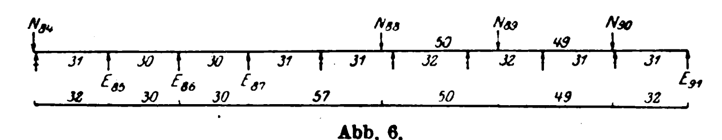


Abb. 6.

Fast identisch mit diesem Kurvenstück, dessen ständige und fast vollständig gleichartige Wiederholung die ganze, mit erhöhter Empfindlichkeit aufgenommene Kurve darstellt, ist das Stück „nach Kniebeugen“, welches wir im folgenden bringen (Abb. 7). Es zeigte sich, daß die Frequenz des Sinusrhythmus — soweit er von Extrasystolen nicht verdeckt ist und eine Messung erlaubt — unmittelbar nach der körperlichen

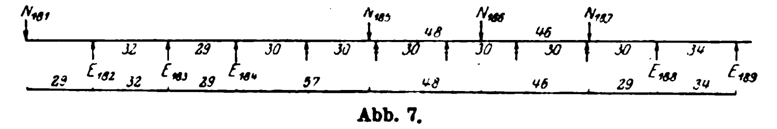


Abb. 7.

Anstrengung so weit angestiegen war, daß die Intervalle 46 betrugen, nach wenigen (15) Pulsschlägen stiegen sie auf 48—50 und dann weiter auf 58—60. Bis zu dem Anstieg der Intervalle auf 57 wechselten wie auch in anderen Kurvenstücken 3—4 Extrasystolen mit drei Normalsystolen ab; von da angefangen wechselten 1—2 Extrasystolen mit 3—4 Normalsystolen.

Für die beiden hier abgebildeten Kurvenstücke wäre die Annahme zulässig, daß in der langen, von den Extrasystolen ausgefüllten Pause zwischen den ersten beiden Normalsystolen der Sinus 3 Reize gebildet hätte, von welchen die ersten 2, in die refraktäre Phase der Extrasystolen fallend, keine Kontraktion ausgelöst hätten. Der Sinusrhythmus wäre demnach durch die Extrasystolen nicht gestört und die Normalsystolenintervalle betrügen im ersten Kurvenstücke $\frac{31 + 30 + 30 + 57}{3} = \frac{148}{3} = 49\,{}^1/_3$, im zweiten Kurvenstücke $\frac{29 + 32 + 29 + 57}{3} = \frac{147}{3} = 49$. Diese berechneten Normalintervalle würden durchaus zu den darauffolgenden stimmen.

Diese Berechnung gibt aber nur in denjenigen Teilen unserer Aufnahmen, welche auf ganz gleiche Weise gebaut sind, stimmende Werte. Wir haben bereits oben erwähnt, daß in unseren Kurven die Zahl der aufeinanderfolgenden Extrasystolen wechselt. So zeigt auch die im übrigen regelmäßige Kurve der 1. Aufnahme, welche mit erhöhter Empfindlichkeit geschrieben ist, zwar im übrigen Anteil einen regelmäßigen Wechsel von 3 Extrasystolen mit 3 Normalsystolen, an 3 Stellen aber einen Wechsel zwischen 4 Extrasystolen und 3 Normalsystolen. Die Aufeinanderfolge der Intervalle während einer solchen Periode ist z. B. die folgende (1. Aufnahme Nr. 158 ff.): **32, 31, 27, 28**, 58, 48, 48, **31** usw. Hier beträgt die Entfernung, welche in gleiche Normalintervalle zu zerlegen wäre, $32 + 31 + 27 + 28 + 58 = 176$, gäbe demnach durch 3 geteilt $55\,{}^1/_3$, durch 4 geteilt 44, was wenig zu den vorhergehenden und nachfolgenden Normalintervallen oder den vorhergehenden und nachfolgenden Kurvenstücken stimmt.

Ganz ebenso wie die Zahl der eingeschobenen Extrasystolen führt an anderen Stellen die Länge der Normalintervalle und der postextrasystolischen Pausen zu

Kurvenstücken, welche es nicht erlauben, an der Annahme eines ungestörten Sinusrhythmus festzuhalten. Wir geben hier eine Periode der zweiten Aufnahme wieder (Abb. 8), welche bei langsamerem Sinusrhythmus denselben Aufbau von wechselnden Extrasystolen und Normalsystolen wie die bisher gezeichneten Stücke, dabei aber ein langes postextrasystolisches Intervall aufweist. Bei wenig schwankendem Sinusrhythmus zeigt eine sehr große Zahl der Perioden in dem 168 Pulse umfassenden Aufnahmestück den gleichen Bau[1]).

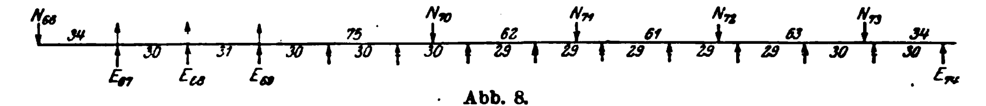


Abb. 8.

Die Annahme, daß die erste wiedereinsetzende Normalsystole einem ungestörten Sinusrhythmus ihre Entstehung verdankt, setzt voraus, daß das Intervall zwischen ihr und der ersten Normalsystole der Periode in gleichgroße Normalintervalle zerlegt werden kann, welche mit den folgenden übereinstimmen. Das Intervall beträgt $34 + 30 + 31 + 75 = 170$. Es gibt durch 3 geteilt $56^2/_3$, demnach einen Wert, welcher weder mit den folgenden Normalintervallen, noch mit irgendwelchen dieser Aufnahme übereinstimmt. In sehr ähnlicher Weise verhalten sich alle Perioden dieser Aufnahme. Mit Ausnahme von 2 Stellen — auf welche wir sofort wieder zurückkommen werden — schließt die Extrasystolenreihe, möge sie nun aus 3 oder mehreren (bis zu 7) Extrasystolen zusammengesetzt sein, immer mit einer auffallend langen postextrasystolischen Pause ab. Ihre Länge liegt meist zwischen 72 und 75, einzelne erreichen 78, zwei sogar 81—88. Treten die Extrasystolen in ungerader Zahl auf, so gibt die Summe ihrer Intervalle zusammen mit der Pause eine Zahl, welche entsprechend geteilt, kleiner ist als die Länge der folgenden Normalintervalle (z. B. $\frac{5 \times 31 + 72}{4} = \frac{227}{4} = 56^3/_4$); kommen sie in gerader Anzahl vor so gibt die gleiche Berechnung eine zu große Zahl (z. B. $\frac{4 \times 31 + 72}{3} = \frac{196}{3} = 65^1/_3$). Daraus geht hervor, daß der Versuch, das Auftreten der ersten Normalsystole nach der postextrasystolischen Pause in allen unseren Kurvenabschnitten auf einen ungestörten Sinusrhythmus zu beziehen, eine willkürliche und irrige Interpretation wäre.

Es wäre nun möglich, anzunehmen, daß zeitweise der Sinusrhythmus sich ungestört fortsetzt, während er andere Male durch das Übergreifen der Extrareize auf den Sinus gestört wird. So wäre das Kurvenstück der 1. Aufnahme, welches in den beiden ersten Abbildungen dieses Falles wiedergegeben ist, durch ungestörten Reizablauf vom Sinus, die Abbildung 8 durch Reizstörung zu erklären. Aber die „nach Kniebeugen" aufgenommene Reihe von 93 Pulsen widerspricht auch der Annahme einer zeitweise ungestörten Sinusreizbildung. In dieser Reihe rückt zugleich mit allmählicher Zunahme der Pulsfrequenz das postextrasystolische Intervall von 56, das ist von einem Wert, welcher die Annahme eines ungestörten Sinusrhythmus nahelegen würde, über 59, 60, 63 bis 75, kehrt auch mitten drunter einmal wieder von einem etwas höheren

[1]) In der Abbildung 8 sind die den Extrasystolen entsprechenden Pfeile über die Horizontallinie hinaus fortgeführt. Auf diese Weise wird die Ansicht illustriert, welche sich bei der weiteren Überlegung als richtig erweist: daß die extrasystolischen Reize in den Sinus übergehen und dort den Rhythmus stören.

Wert (65) auf einen niedrigeren zurück. So zeigt es sich, daß nur eine einheitliche Auffassung der Bedeutung der postextrasystolischen Pause diesen verschiedenen Bildern gerecht werden kann, und daß diese darin bestehen muß, in allen Kurven, auch dort, wo die Annahme eines ungestörten Sinusrhythmus möglich wäre, eine Rückleitung des Extrareizes auf den Sinus anzunehmen.

Das schließt nicht aus, daß gelegentlich eine der aufeinanderfolgenden Extrareize den Sinus nicht erreicht. An 2 Stellen der langen Kurve der 2. Aufnahme, in welcher das postextrasystolische Intervall zwischen 72 und 78 schwankt, findet sich eine Pause von 42 (Nr. 89, 97). Es ist klar, daß hier der letzte Reiz der Extrareizgruppe nicht auf den Sinus zurückgegriffen hat, denn die Pause ist ja viel kürzer als ein Normalintervall. Dort, wo dieser letzte Extrareiz der Gruppe auch gegen das Myokard zu blockiert ist, also zu keiner Kontraktion führt, entsteht, wie in vielen anderen Gruppen, eine Pause von 72 (72 = 30 + 42).

Die Analyse der Kurven dieses Falles zeigt mithin, daß es sich hier um aurikuläre Extrasystolen handelt, durch welche der Sinusrhythmus eine mitunter geringe, öfters aber sehr beträchtliche Verschiebung erleidet. Diese ist eine ungleichmäßige. Sie ist kürzer bei rascherer Sinusfrequenz (Aufnahme I und Beginn der Aufnahme „nach Kniebeugen"), länger bei verlangsamter Sinusfrequenz. Während die postextrasystolische Pause ganz ausnahmsweise so kurz ist, daß sie durch die Rückleitung des Extrareizes auf den Sinus erklärt werden könnte, ist sie in manchen Kurvenstücken so lang (Normalintervall + 0,15″), daß eine Erklärung durch Reizrückleitung Schwierigkeiten begegnet. Sie gibt aber weder zu einer vorhergehenden, noch zu mehreren vorhergehenden Extrareizintervallen addiert eine Zeit, welche die Annahme einer kompensatorischen Pause bei ungestörtem Sinusrhythmus rechtfertigt.

Mit dieser ungeklärten postextrasystolischen Pause steht nun dieser Fall von aurikulärer Extrasystole nicht allein. Die ersten Arbeiten der Heringschen Schule (Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 1) sprechen von der unvollständig kompensierenden Pause nach aurikulären Extrasystolen. So zeigt z. B. die Abb. 40 der Panschen Arbeit in jenem Bande nach einer aurikulären Extrasystole eine Pause, welche zu klein ist, um durch ungestörten Rhythmus, zu groß, um durch Rückleitung des Reizes erklärt zu werden. Diese Pausen sind einer Erklärung bedürftig. Es ist nicht unsere Absicht, an dieser Stelle in eine Diskussion über die „verkürzte kompensatorische Pause" nach Extrasystolen einzutreten. Doch ist die Besprechung ihres Auftretens in unserem Falle an dieser Stelle deshalb notwendig, weil es sich um die Frage handelt, ob diese Pause auf eine Weise zustande kommt, welche auch den Pararhythmus dieses Falles beeinflussen müßte oder könnte.

Wir haben in unserer 3. Mitteilung eine Reihe von Fällen mitgeteilt, in welchen die Extrasystolen bei Eintritt eines verstärkten Vagustonus aus den Kurven verschwinden. In Kenntnis dieser Tatsachen und nachdem wir im vorhergehenden nachgewiesen haben, daß in diesem Falle eine Rückleitung der Extrareize auf den Sinus angenommen werden muß, scheint uns wahrscheinlich, daß die langen wechselnden postextrasystolischen Pausen, mit welchen die Extrasystolen dieses Falles aus den Kurven verschwinden, der Ausdruck eben derjenigen unvermittelt einsetzenden starken Steigerung des Vagustonus ist, welcher das Abbrechen der Extrasystolenreihe bewirkt.

Dafür spricht auch folgendes: Unmittelbar nach Kniebeugen, also zu einer Zeit, wo ein überwiegender Acceleranstonus angenommen werden kann, finden wir — ebenso wie auch in der 1. Aufnahme — kürzere postextrasystolische Pausen: Bei der 1. Aufnahme betrug die Normalperiode ungefähr 50, nach Kniebeugen 46 bis 48: die Pausen sind bei der 1. Aufnahme um 0,07—0,09″, nach Kniebeugen um 0,07—0,11″ länger. Diese Zeit wäre also für die Rückleitung des Reizes zum



Sinus anzunehmen. Mit dem Abklingen der Acceleranswirkung (nach Kniebeugen) steigt die Dauer der Normalperiode auf 58—60, und nun finden sich wieder beträchtlich längere Pausen, so wie bei derselben Aufnahme vor den Kniebeugen. So ist die Pause 229 um 0,17, 234 um 0,16, 240 um 0,14 und 250 um 0,19″ länger als die unmittelbar folgende Normalperiode. Wir haben nun nur die Wahl, entweder eine Verlängerung der Rückleitungszeit anzunehmen oder eine brüske Hemmung der normalen Reizbildung. Wir halten das letztere für wahrscheinlicher.

Falls wir bei der weiteren Analyse dieses Falles zu dem Schlusse kommen, daß auch der Pararhythmus dieses Falles parallel mit der extrakardialen Beeinflussung des Sinusrhythmus schwankt, so werden wir mithin an denjenigen Stellen der Kurve, an welchen die „postextrasystolischen Pausen" stehen, auch besonders lange parasystolische Intervalle anzunehmen haben. Wir werden auf diese Annahme am Schlusse der Diskussion dieses Falles zurückkommen, sobald seine Analyse Anhaltspunkte dafür geliefert hat, ob dem Pararhythmus analoge extrakardial bedingte Schwankungen zuzuschreiben sind wie dem Sinusrhythmus, oder ob das nicht der Fall ist.

Die Gründe, welche diesen Fall als parasystolische Arhythmie aufzufassen erlauben, sind die folgenden:

Wie erwähnt, besteht die Arhythmie dieses Falles in einem Wechsel einer Anzahl (3—4, ausnahmsweise einmal 1) nomotoper Systolen mit 3—4 (ausnahmsweise 1, 2, 5, 6, 7) aurikulären Extrasystolen. Die Periode der Extrasystolen ist fast immer, und zwar auf allen Kurvenstücken inklusive dem „nach Kniebeugen" die gleiche (30—32). Sie geht nur selten auf 29, hie und da auf 28 herunter, an einer Stelle auf 34 hinauf. Diese Konstanz des Extrasystolen-Intervalls spricht dafür, daß es sich um eine Reizstelle von bestimmtem Rhythmus handelt.

Die Messung der Intervalle zwischen der letzten Extrasystole der einen Gruppe bis zur ersten Extrasystole der folgenden Gruppe ergibt Zahlen, welche Vielfache des Extrareizintervalles sind, wie das bereits auf S. 60 klargelegt wird und aus den Abbildungen hervorgeht. Das ist der Fall, obwohl der Sinusrhythmus schwankt, obwohl extrasystolische Pausen verschiedener Länge auftreten und obwohl auch die Kupplung an einzelnen Stellen verschiedene Werte aufweist.

Gerade dieses letztere Moment bietet in diesem Falle eine wertvolle Stütze für seine Auffassung als Parasystolie, um so wertvoller, als das wenn auch geringe Schwanken des Extrareizrhythmus und die Kürze des Reizintervalles die Teilung der langen Intervalle in Vielfache von 29, 30—32 zu erleichtern scheinen. Aus diesem Grund ist ein etwas genaueres Besprechen der verschiedenen Kupplungen unserer Kurven an dieser Stelle von Wichtigkeit.

Wir verfügen über drei lange, gut ausmeßbare Stücke, welche zur Untersuchung auf die Beziehung des Pararhythmus zur Länge der Kupplung geeignet sind: das 99 Systolen umfassende Stück der 1. Aufnahme (erhöhte Empfindlichkeit), ein 168 Schläge umfassendes Stück der 2. Aufnahme und das 83 Systolen enthaltende Stück „nach Kniebeugen".



Das erstgenannte Stück setzt sich ganz aus allorhythmischen Perioden zusammen, in welchen drei nomotope Systolen mit 3—4 Extrasystolen abwechseln. Die 1. Kupplung der E-S-Gruppen ist konstant (31—32), die Normalintervalle zeigen stellenweise ganz geringe Schwankungen (51—49), das Extrasystolenintervall ist 29 bis 31, an vereinzelten Stellen 28, einmal 26. Die Allorhythmie dieser Kurve verläuft demnach durchaus nach den Gesetzen der experimentellen Allorhythmie, welche bei konstantem Sinus- und Extrasystolenrhythmus konstante Kupplung verlangen. Daß hier jedesmal nicht nur ein, sondern mehrere Extrareizintervalle nacheinander fallen, ändert an dieser Konstruktion nichts, ebensowenig — wie eine leicht zu entwerfende Figur anzeigt — die Tatsache, daß mitunter drei, mitunter vier Extrasystolen aufeinanderfolgen. Die konstant gebaute Kette der drei Normalsystolen, welche nach der letzten Extrasystole einer Gruppe anfängt, bedingt die Konstanz der Kupplung in allen Teilen dieser Kurve, welche sich mithin nur dadurch voneinander unterscheiden, daß die Extrareize einmal im Verhältnis 3 : 6, das andere Mal im Verhältnis 4 : 6 blockiert sind.

In der zweiten Aufnahme wechselt in der Regel eine Anzahl von Extrasystolen mit vier nomotopen Systolen, deren erste an die früher beschriebene postextrasystolische Pause anschließt. Derartig gebaute Perioden finden sich im Verlauf der Aufnahme 15 mal. Jedesmal, wenn die erste Extrasystole nach Ablauf einer derartigen Periode einsetzt, beträgt die Kupplung 34, mit Ausnahme von drei Stellen, an welchen die Kupplung einmal 36, einmal 37, einmal 45 beträgt (Nr. 117, 140, 165).

Überblickt man die Länge der Normalperioden (soweit sie nicht in die postextrasystolischen Verlängerungen einbezogen sind), so zeigt sich, daß der Sinusrhythmus nicht vollständig konstant ist. Die Summe der drei Normalintervalle, welche der postextrasystolischen Pause folgen, beträgt an den 13 Stellen, in welchen die Kupplung genau 34 beträgt, der Reihe nach 183, 185, 178, 189, 194, 186, 185, 185, 180, 184, 184, 174, 176, 178. So gering diese Schwankungen auch sind, so müßten doch, wenn der Extrarhythmus konstant und von ihnen unabhängig wäre, ganz beträchtliche Schwankungen der Kupplungen erfolgen.

Da das nicht der Fall ist, so könnte nur einer dieser beiden Vorgänge vorliegen: entweder ist die Konstanz der Kupplung ein Beweis dafür, daß das Einsetzen der Extrasystole vom Zeitpunkt der letzten Normalsystole abhängig, somit nicht von vornherein durch den Pararhythmus festgesetzt ist; oder der Pararhythmus folgt denselben Schwankungen, welche der Sinusrhythmus unter der Wirkung der extrakardialen Nerven mitmacht.

Die Analyse derjenigen Perioden, welche aus dem Wechsel einer Anzahl von Extrasystolen mit 3 (anstatt 4) nomotopen Systolen her-





vorgehen, zeigt, daß diese letztere Annahme die richtige ist. Denn wäre das Auftreten des Extrareizes an die letzte Normalsystole zeitlich gebunden, so müßte die Kupplung — mögen drei oder vier Normalschläge vorhergegangen sein — immer dieselbe — 34 — bleiben. Geht aber die Extrareizbildung unbekümmert um den Normalrhythmus ihren Gang weiter, so muß die Kupplung nach drei Sinussystolen eine andere sein als nach vier und muß an einer Stelle stehen, welche die Konstruktion aus den beiden Rhythmen von vornherein zu bestimmen gestattet.

Untersuchen wir nun diejenigen drei Stellen der 2. Aufnahme (Nr. 48, 107 und 154), an welchen zwischen den Extrasystolengruppen nicht wie sonst vier, sondern nur drei Normalperioden liegen, so zeigt es sich, das die auf die dritte Normalsystole folgende Kupplung nicht wie sonst, 34 beträgt, sondern 45—46, daß sie demnach zwar wieder konstant ist, aber anders als an den anderen Stellen und daß sie dort endigt, wo der Konstruktion nach ein Extrareiz fällig ist und übergehen könnte. (Siehe Abbildung 9.) Diese Stellen unter-

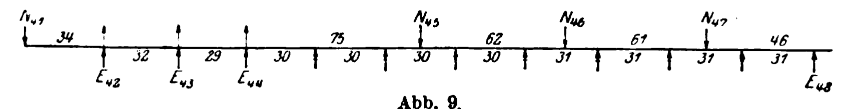


Abb. 9.

scheiden sich demnach von den anderen Perioden dadurch, daß die Blockierung der Extrareize statt 3 : 9, 3 : 7 beträgt.

Mit dem Nachweis dieser gesetzmäßigen Änderung der Kupplung ist die vorhin aufgestellte Frage nach unserer Meinung gelöst. Jede andere uns zugängliche Erklärung, z. B. die zeitliche Abhängigkeit der Extrasystole von dem Normalschlage könnte diese Änderung der Kupplung nicht erklären. Die Annahme der Parasystolie aber verlangt diese Änderung und erklärt auch ihre Größe.

Wir kommen damit auch zu der Lösung der Frage nach der Konstanz der Kupplung trotz schwankendem Sinusrhythmus und trotz Einschiebung der postextrasystolischen Pause. Die Konstanz der Kupplung bei schwankendem Sinusrhythmus kann nur dann eintreten, wenn entweder der Extrareizrhythmus diese Schwankungen jedesmal in paralleler, proportionaler Weise mitmacht, oder aber wenn diese Schwankungen periodisch sind und sich an jenen Stellen der Kurve, an welchen die Extrasystolen eintreten, zu einem durchschnittlichen konstanten Mittelwert kompensiert haben. Dieses Mal halten wir folgende Erklärung für naheliegend. Wenn die verschiedene Länge der postextrasystolischen Pausen, wie wir oben erwähnt haben, von einer ungleichen Höhe des Vagustonus abhängt, so kann dieser Tonuseinsatz so wie auf den Sinus auch auf die Länge der Extrareizperiode einwirken. Es wäre möglich, daß er die Extrareizperiode im selben Verhältnis

verlängert wie die Normalperiode und daß das große Intervall zwischen der letzten übergehenden Extrasystole einer Gruppe und der ersten der nachfolgenden Gruppe nicht in gleichmäßige sondern den Sinusintervallen entsprechend in schwankende Teilintervalle zu zerlegen wäre.

Wir haben erwähnt, daß unter den 15 Perioden, welche durch den Wechsel einer Anzahl von Extrasystolen mit 4 Normalsystolen entstehen, die erste Kupplung an 12 Stellen trotz des schwankenden Sinusrhythmus 34 beträgt, und haben daraus auf eine gewisse Beeinflussung der Extrasystolenintervalle durch den Vagustonus geschlossen. Trotzdem werden wir uns nicht wundern dürfen, wenn die Kupplung hin und wieder einige Hundertstel-Sekunden länger ist (36, 38). Diese ausnahmsweise auftretenden Verlängerungen lassen sich, wie die Vergleiche mit den tachykardischen Perioden dieser Aufnahme zeigen, leicht aus den geringen Schwankungen der Extrareizintervalle erklären, welche vielleicht mit einer Steigerung des Vagustonus zusammenhängen. So finden wir am Schlusse der langen Systolenreihe, welche bei der 2. Aufnahme gewonnen wurde, ganz unvermittelt, während keiner der übrigen 84 Extrasystolenintervalle über 34 betragen hatte und während auch diese Länge und die Länge 33 nur einmal erreicht worden war, das Intervall 38 (Nr. 160). Diese Periode lautet **46, 29, 31, 30, 32, 31, 38**, 71, 60, 60, 59. Es handelt sich demnach um das letzte Intervall einer Reihe von 7 Extrasystolen, und dieses findet sich gerade an jener Stelle, an welcher die Kette der Extrasystole abreißt, also die Austrittsblockierung und die lange postextrasystolische Pause beginnt. Hier hat vielleicht der Einfluß des Vagus den Extrarhythmus abnorm stark verlangsamt, bevor die Blockierung der Extrareize eingetreten ist[1]).

Zu dem gleichen Schlusse wie die bisher besprochenen Aufnahmen führt die Kurve, welche nach körperlicher Anstrengung gewonnen wurde.

Diese „nach Kniebeugen" gewonnene Reihe enthält zuerst drei Perioden, in welchen drei Extrasystolen mit drei Normalsystolen wechseln. Die ersten Kupplungen betragen 29. Nach dem 24. Schlage (Nr. 193) wurde die Aufnahme durch kurze Zeit unterbrochen und dann weitere 58 Herzschläge aufgenommen. Während der Pause waren die Normalintervalle, soweit sie zum Ausdruck kommen, von 46—48 auf 54—56 angestiegen, schwankten aber noch während einiger Zeit beträchtlich (zwischen 56 und 46). Die letzten 36 Schläge enthalten sechs allorhythmische Perioden. In fünf von ihnen wechseln 1, 2 oder 3 Extrasystolen (— deren Zahl, wie wir gezeigt haben, nach den Regeln des parasystolischen Aufbaus keinen Einfluß auf die Kupplung hat —) mit vier Normalsystolen und während dieser Perioden schwankt die 1. Kupplung zwischen 29 und 34. An einer Stelle (Nr. 243) aber setzen die Extrasystolen schon nach drei nomotopen Systolen ein und genau wie bei der vorher geschilderten Aufnahme steigt die Kupplung hier unvermittelt auf 46 an. Demnach zeigt auch diese Kurve daß die Länge der Kupplung nicht in zeitlicher Abhängigkeit

[1]) Analog dieser Stelle ist die Periode 107—117 zu erklären, welche mit der sonst nach 4 nomotopen Systolen nicht vorkommenden Kupplung 45 abschließt.



IV. H. E. Prot.-Nr. 291. Kurve durch Wechselstrom verzittert, aurikuläre oder atrio-ventrikuläre E-S. Messung an den R-Zacken.

Nr.	Dauer der vorangehenden Herzperiode	Kupplung	Intervall zwischen den E-S
	Ableitung I, Kurve A.		
1	(Normal-S.)		
2	37	37	
3	32	32	32
4	29	29	29
5	43	43	43
6	33	33	33
7	30	30	30
8	34	34	34
9	35	35	35
10	36	36	36
11	36	36	36
12	37	37	37
13	29	29	29
14	73		
15	62		
16	64		
17	65		
18	65		
19	65		
20	64		
21	65		
22	63		
	Ableitung I, Kurve B.		
23	—		
24	61		
25	34	34	
26	70		165
27	61		(6 × 27,5)
28	34	34	
29	70		163
30	59		(6 × 27)
31	34	34	
32	70		165
33	60		(6 × 27,5)
34	35	35	
35	70		167
36	60		(6 × 28)
37	37	37	
38	71		169
39	62		(6 × 28)
40	36	36	

Nr.	Dauer der vorangehenden Herzperiode	Kupplung
	Ableitung II. Nr. 41—94 regelmäßige extrasystol. Tachykardie. Nicht ausgemessen. Unmittelbar anschließend das Folgende:	
95	27	27
96	28	28
97	27	27
98	27	27
99	27	27
100	28	28
101	27	27
102	27	27
103	27	27
104	27	27
105	28	28
106	27	27
107	27	27
108	28	28
109	28	28
110	27	27
111	27	27
112	28	28
113	27	27
114	27	27
115	27	27
116	27	27
117	28	28
118	27	27
119	27	27
120	27	27
121	27	27
122	28	28
123	27	27
124	27	27
125	27	27
126	27	27
127	28	28
128	31	31
129	31	31
130	31	31
131	31	31
132	35	35
133	36	36
134	29	29

IV. H. E. (Fortsetzung).

Nr.	Dauer der vorangehenden Herzperiode	Kupplung	Intervall zwischen den E-S
135	64		
136	62		
137	60		
138	61		
139	62		
140	63		
141	63		
142	62		
143	**85**	85	
144	70		
145	61		165 (6 × 27,5)
146	**84**	84	
147	71		
148	60		165
149	**84**	84	
150	70		
151	62		166
152	**84**	84	
153	73		
154	61		168
155	**84**	84	
156	73		
157	63		170 (6 × 28,3)
158	**84**	84	
159	72		
160	62		168 (6 × 28)
161	**84**	84	

Nr.	Dauer der vorangehenden Herzperiode	Kupplung	Intervall zwischen den E-S
162	73		
163	62		170
164	**85**	85	
165	72		109
166	**87**	87	(4 × 27)
167	71		
168	—		
169	**85**	85	
170	71		108
171	**87**	87	(4 × 27)
172	69		166
173	60		(6 × 27,7)
174	**87**	87	
175	70		108
176	**88**	88	(4 × 27)
177	68		165
178	61		(6 × 27,5)
179	**86**	86	
180	70		107
181	**87**	87	(4 × 27)
182	69		166
183	60		(6 × 27,7)
184	**87**	87	

Ableitung III: **regelmäßige** Tachykardie; nicht ausgemessen.

von der vorausgehenden Normalsystole steht, sondern von dem Zeitmoment abhängt, in welchem die Extrareize die Blockierung durchbrechen können.

In denjenigen Kurvenstücken, an welchen die Messungen an den R-Zacken vorgenommen werden mußten und daher einzelne Stellen, an welchen die Überleitungszeit sich ändert, zu korrigieren wären, finden sich noch viele Stellen, welche die im vorstehenden begründete Auffassung der Allorhythmie als einer Parasystolie bestätigen: Reihen von regelmäßig gebauten Perioden mit einer nur um $^1/_{100}$ Sekunde wechselnden Kupplung; wechselnde Perioden mit wechselnder Kupplung, welche durch das Schwanken der Extrareizblockierung erklärt wird usw. Wir wollen aber auf eine weitere Analyse dieser Kurven nicht eingehen, weil kein neues Moment dabei zutage gefördert werden könnte. Die bisher analysierten Kurven dürften genügen, um zu zeigen, daß dieser Fall, welcher mit seiner stellenweise wechselnden Kupplung

trotz der rhythmisch-tachykardischen Anfälle der Analyse Schwierigkeiten entgegenstellt, als ein allem Anscheine nach sicherer Fall von parasystolischer aurikulärer Extrareizbildung anzusehen ist.

Es ist in diesem Falle nicht, wie in den früheren möglich, das Verhältnis des Sinusrhythmus zum Pararhythmus zu studieren. Allem Anschein nach tritt zugleich mit den Extrasystolenketten eine Beschleunigung auf. Da sie aber durch die Extrasystolen verdeckt wird, ist die Berechnung des unbeeinflußten Sinusrhythmus nicht möglich.

IV. H. E. Aurikuläre oder a-v E-S. (Siehe Tab. S. 68 und 69).

Die Kurven zeigen, daß zunächst ein tachykardischer Anfall mit ungleicher Distanz zwischen den E-S bestand. Wenn man sich an den kleinsten Wert hält und die größeren durch Leitungsstörung erklärt (siehe unten), so wäre 29 die Reizperiode; die Allorhythmie der Kurve Ib würde 27—28 ergeben. Bei Abl. II bestand ein sehr langer Anfall, von welchem 93 Systolen registriert wurden; nun war die Tachykardie regelmäßig, die Periode betrug 27—28, was mit dem während der Allorhythmie gefundenen Wert genau übereinstimmt. Nach Schlag 127 wurde die Aufnahme für kurze Zeit unterbrochen; als sie wiederaufgenommen wurde, war die Frequenz etwas gesunken; worauf bald das Ende des 2. Anfalles eintrat.

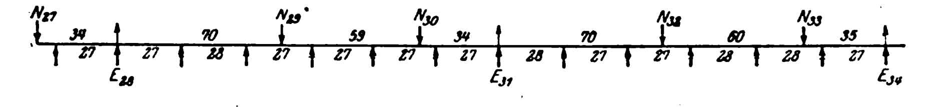
Dann folgt, von Schlag 142—184 wieder eine Allorhythmie, in welcher die E-S zuerst mit zwei, dann auch mit einem Normalschlage abwechseln. Die zwischen den E-S liegenden Intervalle schwanken bei den Bigeminis nur zwischen 107 und 109 (Durchschnitt 108 $= 4 \times 27$), sonst zwischen 165 und 170 (Durchschnitt $167 = 6 \times 27{,}8$). Die Bigemini geben also etwas kleinere, aber doch mit der früher festgestellten Reizperiode ganz gut stimmende Werte.

Es geht bereits aus den oben erwähnten Tatsachen hervor, daß es sich hier um einen sicheren Fall parasystolischer Reizbildung handelt. Die tachykardischen Anfälle sind durchwegs aus extrasystolischen Intervallen von 27—28 zusammengesetzt; die Intervalle zwischen den einzelnen Extrasystolen der Trigemini, welche z. B. das zweite Stück darstellt, sind durchaus Vielfache dieses tachykardischen Einzelintervalls (6×27 bis 6×28). Jede andere Erklärung dieser Tatsache, welche die Gruppierung dieser Distanzen als zufällig hinstellt, wäre sicher viel unwahrscheinlicher als die Annahme der Parasystolie, welche das Vorkommen solcher Vielfachen der Einzelextraintervalle verlangt. Fügt man hinzu, daß wir bereits über mehrere Fälle verfügen, in welchen bei bestehendem Wechsel zwischen gehäuften E-S und Allorhythmien das Extrasystolenintervall der Allorhythmie ein Vielfaches der Extrareizperiode darstellt (Fall 2, dieser Fall, Fall Z unserer 2. Mitteilung), so wird man kaum mehr geneigt sein, diese Zahlenverhältnisse als



Zufall, ihre Deutung als Parasystolie als willkürliche Kombination aufzufassen.

Die folgenden beiden Abbildungen zeigen den Parallelismus der Intervalle einerseits in einem Kurvenstück der paroxysmalen Tachykardie (unten), andererseits während des Bestehens der regelmäßigen Allorhythmie (oben). Sie zeigen, daß die Länge der Kupplung weder



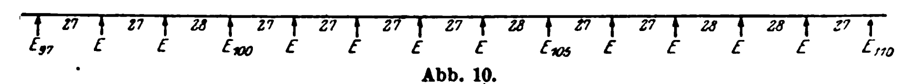


Abb. 10.

zufällig zustande kommt, noch auch in zeitlichem Zusammenhang mit der vorausgehenden Normalsystole steht, sondern durch Fortsetzung der Extrareizbildung während der Periode der Trigeminie gegeben ist. Die Blockierung des Extrareizes im Verhältnis 5 : 1 führt die paroxysmale Tachykardie in die Trigeminie über.

Das kurze Kurvenstück, in welchem eine Zeitlang ein Bigeminus mit einem Trigeminus abwechselt, zeigt wieder deutlich, daß der Wechsel dieser Allorhythmien durch einen Wechsel der Blockierung zustande kommt. Die Intervalle in dieser Periode geben z. B. von Nr. 176—181 die folgenden Ziffern: **38**, 68, 61, **36**, 70, **37**. Demnach beträgt das Intervall zwischen der Extrasystole des Trigeminus und der des Bigeminus 165 (d. i. 27, 28, 28, 28, 27, 27), das Intervall zwischen der Extrasystole des Bigeminus und des Trigeminus 108 (27, 27, 27, 27). Diese Schwankungen des Extrarhythmus wiederholten sich vollends in diesen Kurvenstücken immer in der gleichen Art, so daß die etwas langen Intervalle in den Trigeminus gehen, die kürzeren in den Bigeminus; im vorhergehenden Kurvenstück, in welchem eine Reihe von Trigeminis mit einem Bigeminus abschließt, setzt sich dieser ebenfalls aus vier kurzen Extrareizintervallen zusammen, während der Trigeminus des Extrareizintervalls an einzelnen Stellen bis 29 ansteigt. So gering diese Unterschiede auch sein mögen, sie erlauben doch darauf hinzudeuten, daß der Vagustonus, welcher den Extrareizrhythmus im Sinne einer geringen Verlangsamung zu beeinflussen imstande ist, zugleich damit blockfördernd wirkt.

Sehr interessant sind die Abschlüsse der Tachykardien, welche in unserem Kurvenmaterial verzeichnet sind, und von welchen namentlich der zweite einer Analyse zugänglich zu sein scheint. Nachdem die vorhergehende paroxysmale Tachykardie mit dem Extrareizrhythmus 27—28 durch lange Zeit geschrieben wurde, wurde die Aufnahme ausgesetzt, und es konnten dann zufällig die sieben letzten Systolen

des Anfalles mit dem Übergang in die langsame regelmäßige Sinusfrequenz aufgefangen werden. Diese Übergangsintervalle ergeben die folgenden Ziffern (Nr. 128—134): 31, 31, 31, 31, 35, 36, 29. Zu erklären ist das Anwachsen der Perioden gegen Ende des Anfalles und insbesondere die merkwürdige Tatsache, daß die letzte Periode wieder kurz (= 29) ist (s. Nr. 13). Dieser letztere Umstand läßt sich nicht gut erklären, wenn man die terminale Verlängerung der Perioden auf ein Nachlassen im Tempo der Reizbildung zurückführt; warum sollte dann plötzlich eine so vorübergehende Beschleunigung dieses Tempos eintreten? Beide Änderungen der Periodenlänge scheinen uns vielmehr auf eine Störung der Reizleitung zwischen dem Extrareizpunkt und

V. H. K. Prot.-Nr. 443. Aurikuläre E-S mit positiver Vorhofzacke.
Kurvenstück 1 und 2: Abl. I. Im ganzen 21 Systolen. Regelmäßige Tachykardie;
" 3: " II. 30 Systolen. " "
" 4: " II. 30 " " "
In allen diesen Stücken beträgt die Dauer einer Herzperiode 38.

Kurve 5 und 6, unmittelbar zusammenschließend, Abl. III				Kurve 14. Abl. II.			
Nr.	Dauer der vorangehenden Herzperiode	Kupplung	Intervall zwischen den E-S	Nr.	Dauer der vorangehenden Herzperiode	Kupplung	Intervall zwischen den E-S
1	**37**	**37**		23	**38**	**38**	
2	**37**	**37**		24	**38**	**38**	
3	**37**	**37**		25	**38**	**38**	
4	**38**	**38**		26	**38**	**38**	
5	72		113	27	**38**	**38**	
6	**41**	**41**	(3 × 38)	28	74		114
7	**38**	**38**		29	**40**	**40**	(3 × 38)
8	**38**	**38**		30	64		110
9	**38**	**38**		31	**46**	**46**	(3 × 37)
10	**38**	**38**		32	**39**	**39**	**39**
11	**38**	**38**		33	68		111
12	**38**	**38**		34	**43**	**43**	(3 × 37)
13	**38**	**38**		35	**38**	**38**	
14	**40**	**40**		36	**38**	**38**	
15	**38**	**38**		37	**38**	**38**	
16	**38**	**38**		38	**38**	**38**	
17	**39**	**39**		39	**38**	**38**	
18	**38**	**38**		40	**38**	**38**	
19	**38**	**38**		41	**39**	**39**	
20	**38**	**38**		42	**38**	**38**	
21	64		106	43	**38**	**38**	
22	**42**	**42**	(3 × 35)				

Die Kurvenstücke 7—13 enthalten zusammen 160 Herzschläge; sie zeigen eine regelmäßige Tachykardie. Die Dauer einer Periode beträgt fast immer 38 und geht nur gelegentlich auf 40 hinauf.

dem Myokard hinzuweisen, welche schließlich durch Blockierung der Extrareize den Schluß des Anfalles herbeiführt. Daß die letzte Periode wieder kurz ist, kann in einem vor der definitiven Blockierung eintretenden einmaligen Ausfall des Extrareizes begründet sein, wie aus beifolgendem Schema wohl ohne weiteres hervorgeht[1]).

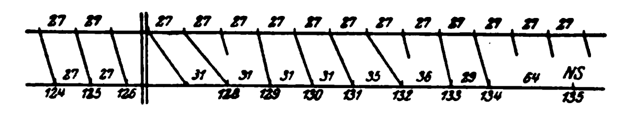


Abb. 11.

V. H. K. Aurikuläre E-S mit positiver Vorhofzacke.
(Siehe Tab. S. 72.)

Da die Beobachtung des Saitenschattens bei der Aufnahme fast unausgesetzte Tachykardie ergab, wurden in kurzen Abständen nur kleine Kurvenstücke aufgenommen, so daß das vorliegende Material aus 14 kurzen Stücken besteht. Von diesen zeigen 11 regelmäßige Tachykardie (Länge der Perioden meist 38, nur in einem 39—40), drei Stücke (5, 6 und 14) enthalten im ganzen 5 Stellen, wo der Anfall durch je einen Normalschlag unterbrochen wird. Um wieviel die diesem vorangehende postextrasystolische Periode länger ist als ein Normalintervall, läßt sich, da die Normalschläge in allen Kurven nur einzeln auftreten, nicht entscheiden.

Dieser Fall dürfte wohl beweisend für das Bestehen einer Parasystolie sein: wenn zwei Extrareize blockiert sind, so tritt eine Normalsystole ein, welche den tachykardischen Anfall unterbricht. Der zweite dieser blockierten Extrareize fällt schon in die refraktäre Phase der Normalsystole ($2 \times 38 = 76$, siehe Nr. 28, 30 und 33). Man erkennt auch, daß die erste nach der Normalkontraktion eintretende Kupplung überall länger ist als die Extrareizperiode, und daß dies nur der Ausdruck ist für die selbständige Einstellung des heterotopen Rhythmus. Dies geht auch aus dem folgenden Schema (Abb. 12) hervor:

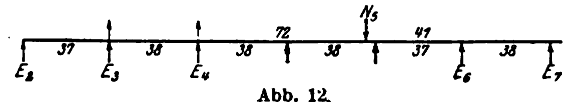


Abb. 12.

[1]) Da die Werte durch Messung an den R-Zacken gewonnen worden sind, kann, wenn es sich um E-S supraventrikulären Ursprungs handelt, eine Unregelmäßigkeit in der atrioventrikulären Reizleitung nicht ausgeschlossen werden; auch auf diese könnte mutatis mutandis die Arhythmie zurückgeführt werden, was vielleicht auch plausibler ist. Gewiß können auch ganz unregelmäßige Blockierungen und Übergangsverlängerungen vollkommen nach Analogie rein nervöser A-V-Leitungsstörungen vorkommen, und dies müßte wohl angenommen werden, um das viel kompliziertere, im ersten Kurvenstück dieses Falles geschriebene Anfallsende zu erklären (34, 35, 36, 36, 37, 29). Endlich besteht noch die hier nicht näher erörterte Möglichkeit, daß zur Zeit der arhythmischen Extrasystolie mehrere ektopische Reizherde nebeneinander tätig sind.



VI. S. R. Prot.-Nr. 848. Ventrikuläre E-S, Typus Basis.

Nr.	Dauer der vorangehenden Herzperiode	Kupplung	Intervall zwischen den E-S
1	64		
2	63		
3	**37**	**37**	
4	91		
5	61		
6	62		250
7	**36**	**36**	
8	87		122
9	**35**	**35**	
10	86		122
11	**36**	**36**	
12	84		
13	57		
14	57		
15	57		
16	59		
17	63		
18	68		
19	68		
20	66		
21	64		1139
22	67		
23	66		
24	66		
25	66		
26	64		
27	65		
28	64		
29	**38**	**38**	
30	90		124
31	**34**	**34**	
32	90		124
33	**34**	**34**	
34	84		
35	56		
36	56		
37	57		
38	58		
39	62		
40	64		1139
41	65		
42	68		
43	68		
44	70		
45	67		
46	67		
47	66		
48	66		1139
49	63		
50	66		
51	**36**	**36**	
52	92		126
53	**34**	**34**	
54	93		
54a	60		
54b	60		
54c	60		
54d	60		
54e	61		
54f	61		
54g	62		
54h	63		
54i	62		
54k	61		
54l	63		

Die auf Nr. 54 folgenden Intervalle a—l waren ursprünglich nicht in die Tabelle aufgenommen worden.

Folgen 73 Normalsystolen in zwei Absätzen.

Nr.	Dauer der vorangehenden Herzperiode	Kupplung	Intervall zwischen den E-S
55	E-S	—	
56	78		
57	57		
58	57		
59	59		
60	62		607
61	63		
62	64		
63	64		
64	64		
65	**39**	**39**	
66	92		127
67	**35**	**35**	
68	94		128
69	**34**	**34**	
70	92		125
71	**33**	**33**	

VI. (Fortsetzung).

Nr.	Dauer der vorangehenden Herzperiode	Kupplung	Intervall zwischen den E-S	Nr.	Dauer der vorangehenden Herzperiode	Kupplung	Intervall zwischen den E-S
72	85			102	95		
73	58			103	63		259
74	58			104	63		
75	57		353	105	**38**	**38**	
76	57						
77	**38**	**38**		106	89		126
78	81			107	**37**	**37**	
79	59						
80	60			108	87		126
81	60			109	**39**	**39**	
82	62						
83	64			110	82		
84	68			111	59		
85	68			112	59		
86	68			113	58		
87	69			114	60		613
88	68			115	62		
89	68			116	64		
90	70		1565	117	65		
91	69			118	66		
92	68			119	**38**	**38**	
93	67						
94	67			120	92		126
95	67			121	**34**	**34**	
96	66						
97	65			122	**42**	**42**	42
98	65						
99	64			123	54		
100	65			124	61		
101	**37**	**37**		125	61		

Dieser Fall zeigt ventrikuläre E-S in sehr verschiedenen Intervallen und am Schluß der Kurve (Nr. 121, 122) ein E-S-Paar; das EKG der zweiten E-S dieses Paares zeigt denselben Typus wie das der ersten, aber kleinere Ausschläge.

Wenn wir nach den bei den vorhergehenden Fällen gefundenen Regeln das Intervall zwischen den zwei unmittelbar aufeinanderfolgenden Extrasystolen — 42 — als das Extrareizintervall betrachten und danach in diesem Fall die Teilbarkeit der in dieser Kurve enthaltenen Extrasystolenintervalle durch 42 prüfen, so zeigt es sich zunächst, daß alle in dieser Kurve enthaltenen Bigemini mit sehr geringen Schwankungen (42 ± 1) durch das angenommene Extrareizintervall teilbar sind (122, 122, 124, 124, 126, 127, 128, 125, 126, 126, 126). Die

übrigen Extrasystolenintervalle sind zum Teil Multipla des Extrareizintervalls 42 ± 1 ($250 = 2 \times 41 + 4 \times 42$, $1139 = 23 \times 42 + 4 \times 41$), zum Teil (607, 353, 613) liegen sie außerhalb der Vielfachen von 42 ± 1.

Wir stellen die verschiedenen Intervalle in der folgenden Tabelle zusammen.

Nr.	Intervall zwischen den E-S		Nr.	Intervall zwischen den E-S	
3—7	250	6 × 41,7	67—69	128	3 × 43
7—9	122	3 × 41	69—71	125	3 × 42
9—11	122	3 × 41	71—77	353	8 × 44
11—29	1139	27 × 42,2	77—101	1565	38 × 41,2
29—31	124	3 × 41	101—105	259	6 × 43
31—33	124	3 × 41	105—107	126	3 × 42
33—51	1139	27 × 42,2	107—109	126	3 × 42
51—53	126	3 × 42	109—119	613	15 × 40,87
55—65	607	14 × 43,35	119—121	126	3 × 42
65—67	127	3 × 42	**121—122**	Einzelintervall **42**	

Die mittelgroßen Intervalle stimmen demnach in diesem Falle nicht so gut wie die kleinen und großen. Wenn nun auch die wenige Hundertstelsekunden betragenden Abweichungen nur geringfügig sind, so haben wir doch nach einer Erklärung gesucht und glauben diese auch, wie wir später ausführen werden, gefunden zu haben.

Bevor wir nun auf die Gründe näher eingehen, die uns bewogen haben, diesen Fall als einen Fall von Parasystolie zu bezeichnen, wollen wir zeigen, daß die Teilbarkeit verschiedener Intervalle durch einen gemeinsamen Teiler nicht immer zu Schlüssen berechtigt: diese Teilbarkeit kann in der arithmetischen Konstruktion der Kurve selbst begründet sein.

Wenn in einer Reihe von gleichartigen allorhythmisch gebauten Perioden bei ungestörtem Sinusrhythmus (d. i. also z. B. bei kompensierender Pause) die Kupplung der Extrasystolen konstant bleibt, so ist das Extrasystolenintervall gleich einem Vielfachen des Sinusintervalls. So beträgt z. B. die Länge des Extrasystolenintervalls bei kontinuierlicher ventrikulärer Bigeminie 2 N(N = Normalperiode), bei kontinuierlicher ventrikulärer Trigeminie 3 N. Entsteht das Extrasystolenintervall durch Parasystolie, d. h. durch Blockierung von Extrareizen, so fallen n Extrareize auf die Länge 2 N im Falle des Bigeminus, auf die Länge von 3 N im Falle des Trigeminus usw., wobei n eine ganze Zahl bezeichnet. Wenn aber im Verlauf der Kurve Bigeminus mit Trigeminus wechselt oder die Kurve aus einem Wechsel von 3 mit 4, 4 mit 5 eingeschobenen Normalperioden besteht, dann schwankt das Extrasystolenintervall zwischen 2 N und 3 N, 3 N und 4 N. Das Extrareizintervall muß daher $\frac{1\,N}{n}$ lang sein, d. h. es kann nur $^1/_2$, $^1/_3$, $^1/_4$ usw. des Normalintervalls betragen.



Es läßt sich demnach bei einer mit eingestreuten Extrasystolen untermischten Kurve von konstantem Sinusrhythmus und konstanter Kupplung von vornherein angeben, durch welche Teilfaktoren die Extrasystolenintervalle teilbar sein müssen, und zwar ohne jede Beziehung zum Mechanismus der Extrareizenstehung.

Wir werden uns daher, wenn eine allorhythmische Kurve z. B. das konstante Sinusintervall von 50 enthält und aus regelmäßigen Quingeminis zusammengesetzt ist, nicht wundern, wenn die Extrasystolenintervalle durch 250 $\left(\frac{5\,N}{1}\right)$, durch 125 $\left(\frac{5\,N}{2}\right)$ usw. teilbar sind, und werden aus dem Bestehen dieser Teilbarkeit keine Schlüsse auf die Entstehungsart dieser Allorhythmie ziehen dürfen; wechseln Quingemini und Trigemini, so wird, wie immer die Kurve zustande gekommen ist, der Teiler nicht mehr als $\frac{N}{n}$, d. i. 50, 25 betragen können, ohne daß die Einschränkung dieser Teilfaktoren uns Anlaß zu Schlüssen über ihre Entstehung gibt. Nur wird uns wahrscheinlich in diesem Falle die Eigentümlichkeit, daß nur gerade jede 3. oder 5., niemals jede 2. oder 4. Normalsystole von einer Extrasystole gefolgt ist, Anlaß zum Nachdenken und Anhaltspunkte für die richtige Analyse der Kurve geben.

Wenn auf diese Weise klargestellt ist, daß die Konstruktion einer allorhythmischen Kurve von konstantem Sinusrhythmus und konstanter Kupplung an und für sich die Größe der Teiler der Extrasystolenintervalle bedingt, so wird dadurch auch der umgekehrte Fall leicht verständlich, daß nämlich die Größe der Extrasystolenintervalle und damit die Größe der Extrareizintervalle imstande sein muß, die Konstruktion einer allorhythmischen Kurve zu bestimmen. Beträgt das Extrareizintervall z. B. $\frac{3\,N}{2}$, so kann daraus, wenn die E-S nicht interpoliert ist, nur ein Trigeminus entstehen, wenn das Extrareizintervall als solches zum Extrasystolenintervall wird, d. h. wenn der Extrareiz unblockiert ist. Ist aber der Extrareiz jedes zweite Mal blockiert, so muß sich eine Sexgeminie ergeben. Beträgt aber z. B. das Normalintervall 50, das Extrareizintervall $\frac{2 \times 50}{3} = 33{,}3$, so muß die Kurve, wenn das Extrareizintervall jedes dritte Mal blockiert ist, zur Bigeminie, wenn sie abwechselnd jedes dritte und sechste Mal blockiert ist, zum Wechsel von Bigeminie und Quadrigeminie werden.

Wenn demnach auf der einen Seite die Zerlegbarkeit der Extrasystolenintervalle allorhythmischer Kurven in gewisse Teilfaktoren durch die Konstruktion der Kurve bedingt ist, so muß anderseits der parasystolische Mechanismus immer zu einfachen allorhythmischen Kurven führen, wenn zwischen der Länge des Sinusintervalls und der Länge des Extrareizintervalls gewisse einfache Zahlenverhältnisse bestehen.

Kehren wir jetzt zu dem Ausgangspunkt dieser Betrachtung, zur Kurve unseres VI. Falles zurück, so finden wir zunächst die Eigentümlichkeit, daß, so unregelmäßig auch die Extrasystolen in dieser Kurve eingestreut sind, die Zahl der zwischen ihnen befindlichen Normalintervalle doch stets eine gerade ist (4, 2, 2, 18, 2, 2, 18, 2, 2, 2, 2, 6, 24, 4, 2, 2, 10, 2). Wäre diese Kurve aus konstanten Normalintervallen zusammengesetzt und konstant gekuppelt, so würde sich daraus ergeben, daß alle vorkommenden Extrasystolenintervalle durch $\frac{2\,N}{n}$ teilbar sein müßten.

Die weiter auseinanderliegenden E-S 33/51, 11/29 und 77/101 haben ungefähr gleichlange Kupplungen; daher ist das Intervall zwischen diesen E-S ebenso groß wie das zwischen den ihnen vorangehenden Normalschlägen, nämlich



1139, 1139 und 1565. Nun schwankt zwar der Sinusrhythmus innerhalb dieser Intervalle, bei 33/51 z. B. zwischen 56 und 70, man kann aber durch Division des Intervalls durch die Zahl der Systolen die Durchschnittszahl ermitteln. Dann wären die Intervalle 11/29 und 33/51 = 1139 = 18 × 63,3, das Intervall 77/101 = 1565 = 24 × 65,2. Es wäre dann so, wie wenn die genannten Intervalle aus gleichlangen Herzperioden von der Größe 63,3 bzw. 65,2 zusammengesetzt wären.

Wenn wir also die Strecke 33/51 in 18 Sinusintervalle von der Länge 63,3 umwandeln können, dann muß nach den obigen Ausführungen jedes Normalintervall, und somit auch die ganze Strecke durch $\frac{2\,N}{n}$, also auch durch $\frac{2\,N}{3}$, d. i. durch 42,2 teilbar sein, ob nun die Extrasystolie infolge von Parasystolie entstanden ist oder auf andere Art, z. B. infolge von zeitlicher Bindung der Extrasystole an die vorhergegangene Normalsystole. Auf gleiche Weise läßt sich die Strecke 109—119 in eine Strecke von gleichen durchschnittlichen Sinusintervallen von 61,3 verwandeln, welche, da die Kupplung konstant und die Zahl der eingeschobenen Normalintervalle eine gerade ist, durch $\frac{2 \times 61{,}3}{3}$, d. i. durch 40,9 teilbar sein muß. Die Strecke 77/101 ergibt einen Teiler von 43,5. Daß die auf diese Weise erhaltenen Teilfaktoren nahe beisammenliegen (42,3, 40,9, 43,5), erklärt sich leicht daraus, daß die Sinusschwankungen im Bereiche längerer Strecken sich zum Teil aufheben und infolgedessen die durchschnittlichen Sinusintervalle sehr naheliegende Werte haben.

Selbstverständlich spricht aber die Berechenbarkeit der Teilfaktoren aus der Konstruktion der Kurve nicht vielleicht gegen das Entstehen der Kurve durch einen parasystolischen Mechanismus. Die Kurve kann nicht anders aussehen, auch wenn sie aus einer Parasystolie hervorgeht; nur müßte es sich dann um Extrareizintervalle handeln, welche ihrer Natur nach die Sinusschwankungen proportional mitmachen, wie wir das bereits in früheren Fällen gesehen haben, oder deren Gesamtdauer der der Sinusintervalle gleich ist. Dort, wo wir in anderen Fällen auf andere Gründe gestützt eine parasystolische, mit dem Sinusreiz schwankende Extrareizbildung angenommen haben, hat es sich um aurikuläre oder atrioventrikuläre Reizstellen gehandelt. Der ventrikuläre Rhythmus ist, wie wir wissen, von der Steigerung des Vagustonus fast unabhängig, und es wäre schwierig, in diesem Falle dem im Ventrikel gelegenen Extrareizpunkt eine dem Sinusknoten parallel gehende nervöse Beeinflußbarkeit zuzuschreiben.

Die obigen Ausführungen sollen zeigen, wie vorsichtig man bei Allorhythmien von bestimmtem Aufbau mit der Verwertung der Teilbarkeit verschieden langer Intervalle durch einen gemeinsamen Teiler von bestimmter Größe sein muß. Um daraus auf das Bestehen einer Parasystolie zu schließen, müssen immer noch andere Gründe (z. B. wechselnde Kupplung, Verdopplung der Extrasystolen usw.) für diese Annahme sprechen. Betrachten wir nun die Gründe näher, welche uns veranlassen, in unserem Fall VI eine rhythmische Extrareizbildung anzunehmen.

Wenn, wie wir oben bemerkten, eine Kurve mit konstanter Kupplung mit Sicherheit einen mit der Normalperiode in bestimmter Beziehung stehenden Teiler erwarten läßt, weisen andererseits solche Stel-



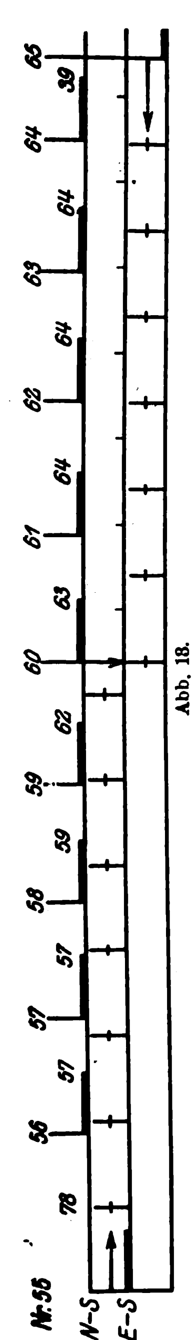
len, wo die Kupplung schwankt, deutlich auf die Interferenz zweier Rhythmen hin, falls auch dann die Extrasystolen-Intervalle gemeinsame Teiler haben. Unsere Tabelle enthält mehrere solche Stellen: So sehen wir nach dem langen Intervall 11/29 die Kupplung 38, nach dem Bigeminus 29/30 aber die Kupplung 34. Noch größer ist der Unterschied bei den Intervallen 55/65 und den folgenden Bigeminis; die Kupplung fällt von 39 auf 35, 34 und 33; nach dem größeren auf diese folgenden Intervall 71/77 wächst sie wieder auf 38 an; auch der Unterschied zwischen Nr. 51 und 53 sowie zwischen Nr. 119 und 121 spricht in demselben Sinne. Nur die Kupplungen 101, 105, 107 und 109 sind annähernd gleich. Zusammen mit diesen Unterschieden in der Länge der Kupplungen gewinnt nun die Teilbarkeit der Bigemini durch das Extrareizintervall 42 ihre beweisende Bedeutung.

Dazu kommt nun noch folgendes: Wir haben oben (S. 76) erwähnt, daß die mittelgroßen und die großen E-S-Intervalle zum Unterschied von den kleinen, nicht restlos durch 42 teilbar sind, und daß wir für diese, wenn auch geringfügigen Abweichungen eine Erklärung gefunden zu haben glauben. Diese besteht in dem Nachweise einer einmaligen Auslöschung des Extrareizes durch den Normalreiz, d. h. in einem einmaligen Durchbruch der Schutzblockierung, ähnlich wie in unserem II. Falle (S. 53).

Wir haben in unserer 2. Mitteilung den Begriff der Schutzblokkierung aufgestellt und uns dabei eine isolierende Leitungsstörung vorgestellt, die einen rhythmisch tätigen Extrareizherd vor den Sinusreizen schützt. In allen jenen Fällen, in welchen sich nachweisen läßt, daß die abnorme Reizbildung rhythmisch erfolgt, muß man diese Schutzblockierung annehmen, denn nur ihr ist es zuzuschreiben, daß die heterotope Reizbildung ungestört durch die vom Sinus her ablaufenden Erregungen ihren eigenen Rhythmus aufrechterhalten kann, und nur wenn dies der Fall ist, kann das Intervall zwischen zwei weiter auseinanderliegenden E-S ein Vielfaches der Reizperiode sein. Wenn wir uns nun vorstellen, daß diese Schutzblockierung einmal vom Normalreiz durchbrochen wird, so wird dieser vorzeitig in den heterotopen Reizherd eindringen und ebenso eine Verschiebung im Tempo der Extrareizbildung herbeiführen, wie wenn eine Vorhofextrasystole auf den Sinus zurückgreift. Sehen wir nun zu, ob sich die in der Tabelle nicht gut stimmenden Intervalle durch eine solche Verschiebung des parasystolischen Rhythmus erklären lassen.

Hierzu diene die folgende schematische Abbildung, welcher die den Schlägen 55—65 entsprechenden Werte zugrunde liegen. Man sieht in der oberen Horizontalen der Reihe nach die Normalsystolen aufgetragen, und zwar entspricht die Länge der einzelnen Strecken der Dauer der den einzelnen Systolen vorangehenden Herzperioden, wie sie zwischen den




Abb. 18.

Nummern eingetragen ist. Der in jeder Einzelstrecke dick ausgezogene Teil zeigt die Dauer der refraktären Phase an (nach dem EKG 0,30″). Der erste und der letzte senkrechte Strich entsprechen den E-S 55 und 65; wenn man von dem ersten das Reizintervall 42 auf der mittleren wagrechten Linie fortschreitend aufträgt, so sieht man, daß vor der E-S 65 noch ein Rest bleibt, d. h. das Intervall 55/65 ist nicht genau ein Vielfaches von 42. Wenn man nun aber das Reizintervall 42 von der E-S 65 an nach rückwärts aufträgt (siehe unterste Horizontale), so kommt man nach 7 Intervallen zu einem Punkt, der mit dem Beginn der Normalsystole 60 zusammenfällt. Das heißt: Wenn wir annehmen, daß die Normal-Systole 60 in den parasystolischen Reizherd einschlägt und das noch nicht fertige Reizmaterial des 9. Reizes vernichtet, so würde dadurch der Rhythmus so verschoben, daß die E-S 65 an den Punkt kommen muß, an welchem sie tatsächlich registriert wurde. Diese einmalige Verschiebung des parasystolischen Rhythmus könnte uns erklären, warum das Intervall 55/65 nicht genau mit dem Einzelintervall 42 zusammenstimmt. Zugleich aber ergibt sich aus dem Schema die Regel, daß eine einmalige Auslöschung der heterotopen Erregung durch den Normalreiz nicht an jeder beliebigen Stelle, sondern nur dann angenommen werden kann, wenn die von hinten nach vorn zusammengezählten Normalintervalle irgendwo ein Vielfaches der Reizperiode ergeben. Die Erfüllung dieser Bedingung erlaubt es, auch für das Intervall 71/77 eine Reizauslöschung anzunehmen.

Nr.	Dauer der vorangegangenen Herzperiode	Aufsteigende Addition	Multipla der Reizperiode 42
72	85	353	(236, 378)
73	58	268	(252, 294)
74	58	**210**	**210** (5 × 42)
75	57	152	(126, 168)
76	57	95	(84, 126)
77	**38** (Kuppl.)	—	— —

Nur die Zahl 210 (5 × 42) stimmt, alle anderen liegen weit von den durch Addition gewonnenen Werten ab.

Die Summe der Normalintervalle darf nicht kleiner, sie kann aber auch etwas größer sein als ein Vielfaches der Reizperiode, weil unter Umständen der vorzeitig eintreffende Normalreiz hemmend auf die parasystolische Reizbildung



wirken kann; dann werden nämlich nach der Auslöschung zunächst etwas größere Reizperioden gebildet werden. Solche Hemmungswirkungen sind in den von Rothberger und Winterberg[1]) am Hunde angestellten Experimenten gesehen worden, wenn bei atrioventrikulärer oder bei ventrikulärer Automatie ein von den supraventrikulären Herzabschnitten stammender Reiz gerade in die erregbare Phase fiel. Die Hemmungswirkung kann eine ziemlich energische sein; so wächst z. B. in Abb. 9 der zitierten Abhandlung das Intervall zwischen den atrioventrikulären Systolen nach einer Vorhofs-E-S von 44 auf 48 (siehe auch Tabelle II auf S. 399 der zitierten Abhandlung). Die durch Addition der Normalintervalle gewonnenen Werte dürfen also um wenige Hundertstelsekunden größer sein als das Vielfache der Reizperiode, und zwar kann eine um so stärkere Hemmung angenommen werden, je vorzeitiger der Normalreiz eintrifft. Andrerseits darf man mit der Annahme einer solchen Hemmung auch nicht gar zu freigebig sein; denn im Experiment zeigte sie sich in ausgesprochener Weise nur dann, wenn die Frequenz der automatischen Schläge, zwischen welche die E-S eingeschaltet wurden, schon spontan im Absinken begriffen war.

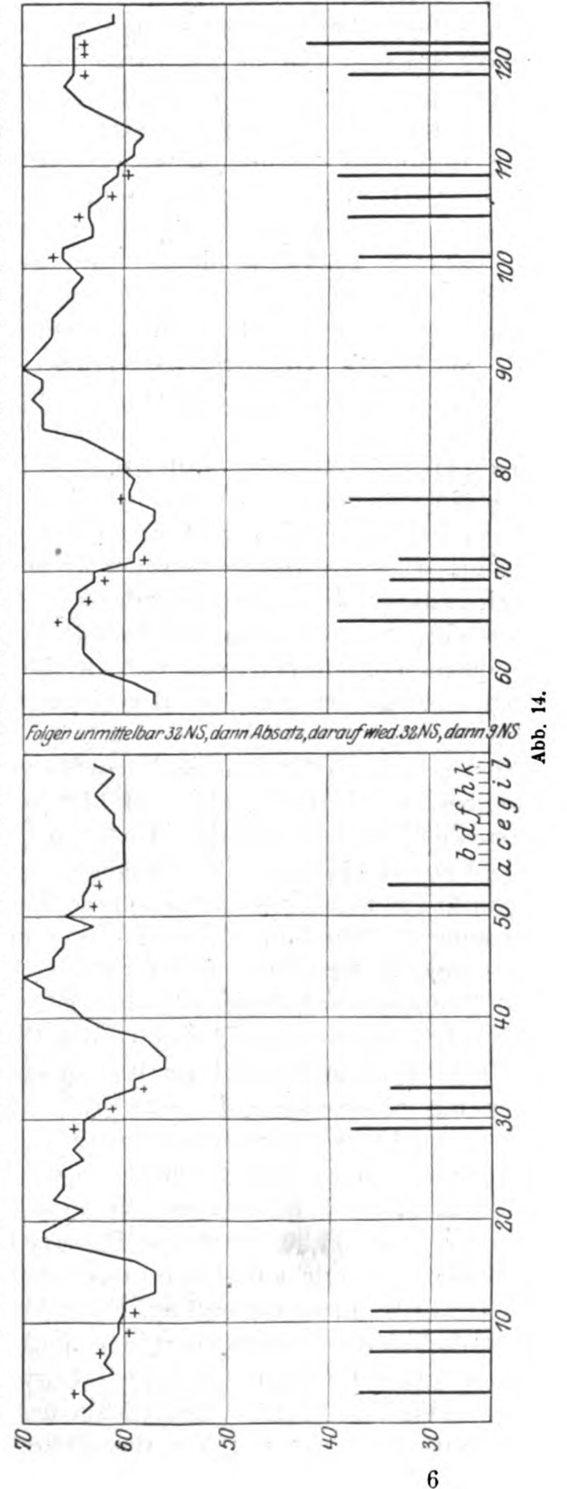


Abb. 14.

Es ist nicht unverständlich, daß gerade in dieser

[1]) Rothberger und Winterberg, Archiv f. d. ges. Physiol. **146**, 403. 1912. Siehe auch Hofmann und Holzinger, Zeitschr. f. Biol. **57**, 309. 1911. (Frosch.)



Kurve die Reizauslöschungen zustande kommen. Sie zeigt im Gegensatz zu den früher beschriebenen sehr vereinzelte Extrasystolen. So ist eine, wenn auch mit Unterbrechungen registrierte Strecke von 85 Normalsystolen in ihren Verlauf eingeschaltet. Das zeigt, daß zum wenigsten zur Zeit der Aufnahme dieser Kurve die Extrareizbildung im Erlöschen war, daß also entweder die Extrareizbildung oder die Schutzblockierung, vielleicht auch beide, von geringerer Intensität waren als in Fällen, in welchen zahlreiche Extrasystolen die Kurve unterbrechen.

Es wären nun noch zwei Eigentümlichkeiten dieser Kurve zu besprechen. Die eine betrifft die Zeit des Auftretens von Extrasystolen, die andere die Länge der Extrareizperiode.

Wir haben bereits erwähnt, daß in unseren Kurven nach langen Strecken von Normalsystolen einzelne Paare von Bigeminis eingestreut sind. Die genauere Betrachtung zeigt, daß auch diesmal die Einschaltung dieser Extrasystolen nicht an zufälliger Stelle erfolgt, sondern daß ihr Auftreten wieder mit dem Tonus der extrakardialen Nerven zusammenhängt. Dies geht deutlich aus der schematischen Abbildung 14 hervor, welche die bei der Ausmessung der Kurve gewonnenen Zahlen graphisch darstellt. Sie zeigt ziemlich beträchtliche Schwankungen der Sinusfrequenz und läßt erkennen, daß die einer Verlangsamung entsprechenden ansteigenden Schenkel der Kurve frei von E-S sind, während die absteigenden Schenkel — so wie bei dem ersten Fall unserer 3. Mitteilung — durch die eingeschalteten Bigemini treppenartig unterbrochen werden. Die E-S treten also auch hier beim Überwiegen des Accelerans-tonus ein, sie verschwinden aber wieder, noch bevor er seinen höchsten Grad erreicht hat, denn wir finden sie an den tiefsten Punkten unserer Sinuskurve nicht mehr. Auch diese Erscheinung haben wir schon in unserer 3. Mitteilung (S. 117) erwähnt: man findet, daß die E-S oft eine gewisse Mittellage in der schematischen Kurve einnehmen.

Trotzdem enthält gerade diese Kurve einen eindeutigen Hinweis darauf, wie streng das Auftreten der Extrasystolen durch das gesetzmäßige Interferieren zweier Rhythmen bestimmt ist. Die Addition der einzelnen Herzperioden von Nr. 11—29 ergibt, daß die Extrasystole 29 genau 11,39″ nach der Extrasystole 11 auftritt. Wie genau müssen die Gesetze sein, nach welchen sich die Extrareize in die Normalreize einordnen, wenn im weiteren Verlaufe der Kurve die Extrasystole 51 wieder genau 11,39″ nach der Extrasystole 33 die Reihe der Normalsystolen unterbricht und wenn das trotz des fortwährenden Schwankens des Sinusrhythmus der Fall ist. Es ist klar, daß dieser Punkt des Extrasystoleneinsatzes determiniert sein muß, da nicht durch Zufall eine so erstaunliche Präzision der beiden Uhrwerke zustande kommen kann. In Wirklichkeit kommt beide Male der Einsatz der Extrasystole auf folgende Art zustande: Von der letzten Extrasystole vor der großen



Pause angefangen gibt es während des Ablaufes der 18 Normalintervalle nur wenige Zeitpunkte, in welchen eine Extrasystole auftreten könnte. Wir wissen, daß die Extrareizperiode 42 beträgt, daß aber in den den großen Pausen vorangehenden Bigeminis nur jeder 3. Reiz wirksam wird: wenn wir nun annehmen, daß dieses Blockierungsverhältnis auch während der Pausen fortbesteht, so könnten, wenn wir den Zeitpunkt des Eintritts der letzten E-S vor der Pause mit 0 bezeichnen, die fälligen E-S nur nach den folgenden Intervallen eintreten: 126, 252, 378, 504, 630, 756, 882, 1008 und 1139. Wir wissen ferner, daß auch diese dreifache Extrareizperiode nur dann zu einer Extrasystole führt, wenn sie mit einer gewissen Mittellage im Acceleranstonus zusammenfällt, was beim Intervall 11—29 erst gegen Ende dieser Strecke der Fall ist. So kann keiner der vorhergehenden Extrareize zu einer Extrasystole führen, bis auf den 11,39″ nach dem Zeitpunkt 0 sich bildenden Extrareiz. Ganz dieselben Verhältnisse bestehen in der Strecke 33—51. Auch hier senkt sich der erhöhte Vagustonus, welcher wenige Normalintervalle nach der einleitenden Extrasystole eingesetzt hatte, erst gegen Ende dieser Strecke. Er ist z. B. noch zur Zeit 882 so hoch, daß das Sinusintervall 66 beträgt, und geht erst am Ende dieser Strecke herunter, so daß wiederum nur der 11,39″ nach dem Zeitpunkt des Auftretens der Extrasystole 33 gebildete Extrareiz die Normalsystolenkette zu durchbrechen vermag.

Wenn wir in diesem Falle versuchen, das zeitliche Verhältnis des Sinusrhythmus zum Extrareizrhythmus zu berechnen und zu diesem Behufe die Mittelwerte der Normalintervalle aus den 3 längsten, von E-S nicht unterbrochenen Stellen berechnen, so zeigt sich, daß in der ersten langen Strecke dieser Kurve das längste Sinusintervall 68, das kürzeste 57, während der zweiten das längste 70, das kürzeste 56, während der dritten das längste 70, das kürzeste 57 beträgt, Daraus berechnet sich das unbeeinflußte Sinusintervall zu 63 ($^1/_6$ von $70 + 70 + 68 + 57 + 56 + 57$). Das Extrareizintervall beträgt, wie die Analyse der Kurve ergibt, 42, also genau $^2/_3$ des Sinusintervalls[1]).

[1]) Hier sei auch darauf hingewiesen, daß die Frequenz der Extrareizbildung sich in unseren bisher beschriebenen Fällen innerhalb ziemlich enger Grenzen bewegt, wie die folgende Zusammenstellung zeigt.

Fall	E-S	Dauer der Reizperiode
1. T.	aurik.	47,5
2. P.	a.-v.	42
3. P.	aurik.	30
4. H.	aurik. oder a.-v.	27—28
5. H.	aurik.	38
6. S.	ventr.	42
7. Fall Z. d. 3. Mitteilg.	a.-v.	42

Wir fanden 3 mal den Wert 42, 1 mal 47,5, 2 mal bei 30 oder etwas darunter liegende Werte und 1 mal 38. Es dürfte angezeigt sein, bei weiteren Untersuchungen nach Extrareizperioden innerhalb dieser Grenzen zu suchen.



Schluß.

Wir haben in der vorliegenden Mitteilung 6 neue Fälle von Allorhythmie beschrieben, welche denjenigen Mechanismus aufweisen, den wir anläßlich der Mitteilung des ersten derartigen Falles als „parasystolisch“ bezeichnet haben. Da v. Frey im vorigen Jahre zwei ähnliche Fälle beschrieben hat, so sind bisher 9 Fälle dieser eigenartigen Rhythmusstörung nachgewiesen.

Wenn wir in der Literatur nach Analogien zu diesen Fällen suchen, so scheint es uns, daß ihnen die von Wenckebach in den Jahren 1906 und 1907 beschriebenen, in seinem Werke über die unregelmäßige Herztätigkeit[1]) wiederholten und vermehrten Fälle von „seltenen Dissoziationen und Interferenzen“ am nächsten stehen. Diese Fälle unterscheiden sich zwar, wie es scheint, prinzipiell von den unseren darin, daß in den Wenckebachschen Fällen 2 Grundrhythmen miteinander alternieren, von welchen derjenige, welcher dem anderen zuvorgekommen ist, eine vorübergehende Herrschaft über die Herzschlagfolge erlangt. Dabei wird abwechselnd die Systole zur Extrasystole, diese zur Systole. In unseren Fällen behält der nomotope Reiz seine Überordnung und fällt nur dann aus, wenn er in die refraktäre Phase des Extraschlages fällt; der Extrarhythmus aber wird nur ausnahmsweise — bei dem Vorgang „der Reizauslöschung“ — vom Sinusrhythmus überwunden. Seine Ausfälle entstehen nur durch die eigentümliche Art der Blockierung seiner Reizstelle. Immerhin kommen auch die Wenckebachschen Fälle durch Rhythmusinterferenz zustande und verlangen die Annahme einer Dissoziation der Reizstellen. Viel eher, als die übrigen Fälle von seltenen Dissoziationen, scheint es, als ob der als Fall 5 in dem genannten Kapitel verzeichnete Fall von paroxysmaler Tachykardie, ferner der von Kaufmann und Popper mitgeteilte Fall von atrioventrikulärer paroxysmaler Tachykardie[2]), sowie ähnliche frühere Fälle von Vorhoftachysystolie auf einem dem parasystolischen ähnlichen Mechanismus beruhen könnten.

Dasjenige Moment aber, welches dem hier geschilderten Entstehungsmodus besonderes Interesse verleiht, liegt nach unserer Meinung darin, daß die von uns gebrachten Fälle gar nicht besonders komplizierte Arhythmien, sondern geradezu alltäglicher Art zu sein scheinen. *Sie gleichen durchaus den sehr häufigen extrasystolischen Allorhythmien, ja, es hat eine Reihe von Fällen, welche bei der einen Aufnahme das Bild der so häufigen fortgesetzten Bi- und Trigeminie aufwies, in anderen Auf-*

[1]) Wenckebach, Die unregelmäßige Herztätigkeit und ihre klinische Bedeutung. Leipzig 1914.

[2]) Kaufmann und Popper, Beiträge zum Studium der Pulsarhythmien. Deutsches Archiv f. klin. Med. **108**. 1912.



nahmen erkennen lassen, daß dieses Rhythmusbild durch den parasystolischen Mechanismus zustande kommt. Zudem scheint es, als ob um so mehr allorhythmisch aufgebaute Arhythmien auf diese Entstehungsweise zurückgeführt werden können, je genauer wir ihre Regeln kennen lernen.

Die wichtigsten von diesen Regeln wollen wir deshalb hier noch einmal in Kürze besprechen:

1. Bei Kurven mit vereinzelten Extrasystolen spricht die Teilbarkeit der E-S-Intervalle durch einen gemeinsamen Teiler nur dann für eine rhythmische Extrareizbildung, wenn die Kupplungen ungleich lang sind und der gesuchte Teiler nicht zu klein ist. Kurven mit konstanter Kupplung und konstantem Sinusrhythmus geben ihrer Konstruktion nach immer einen zum Normalintervall in bestimmtem Größenverhältnis stehenden Teiler; in derselben Art geben Kurven mit konstanter Kupplung und schwankendem Sinusrhythmus einen gemeinsamen Teiler, wenn mit dem Sinusrhythmus parallelgehendes Schwanken seiner Größe angenommen wird. In den Fällen mit konstanter Kupplung darf mithin die Teilbarkeit der Extrasystolenintervalle nicht ohne weiteres als Zeichen parasystolischer Reizbildung angenommen werden. Sie wird erst dann zum Beweis dieses Mechanismus, wenn die Kurve gleichzeitig doppelte oder gehäufte Extrasystolen aufweist und das auf diese Weise ermittelte Extrareizintervall zugleich den gemeinsamen Teiler der längeren Extrasystolenintervalle darstellt.

2. In Fällen, in welchen wie in unserem Fall I gemeinsame Teiler ermittelt werden, welche größer sind als die Normalintervalle, spricht, wenn es sich um supraventrikuläre Extrasystolen handelt, die Wahrscheinlichkeit dafür, daß die gefundenen Teiler selbst wieder ein Multiplum der Extrareizperiode sind, denn die Extrareizbildung des Vorhofs verläuft, wie es scheint, in der menschlichen Pathologie rascher als die Bildung der Sinusreize. Dagegen spricht, wo doppelte oder gehäufte Extrasystolen die Kurven unterbrechen, die Wahrscheinlichkeit und die Erfahrung dafür, daß das Intervall zwischen den Extrasystolen die Extrareizperiode darstellt.

Wenn man die Möglichkeit einer Austritts-Blockierung der rhythmisch gebildeten Extrareize zugibt, so muß man daran denken, daß das zwischen 2 E-S liegende Intervall auch größer sein kann als die Reizperiode, und zwar dann, wenn schon der 2. Extrareiz langsamer geleitet wird als der 1. Das kann gewiß so sein, es wird aber dadurch ein neuer Faktor von unbekannter Größe eingeführt, welcher der Willkür einen gewissen Spielraum bietet: denn wir wissen nichts über die Länge der „normalen" Extrareizleitung und können uns daher auch über den Grad ihrer Verzögerung keine Vorstellung bilden.

3. Bei der Ermittlung der Teilbarkeit ist die Frage ausschlaggebend, welche Genauigkeit man von den erhobenen Zahlen verlangt; das ist zum großen Teil eine Frage der Registriergeschwindigkeit und der Art



der Zeitschreibung. Hier ist natürlich die Stimmgabel mit 50, bzw. 100 Schwingungen vorzuziehen, doch ist das Auszählen langer Kurvenstücke sehr ermüdend. Auch die Zeitschreibung in $^1/_5''$ ist ausreichend, aber die Registrierung darf nicht zu langsam erfolgen; wenn die Zeitmarken weniger als ca. 5 mm voneinander entfernt sind, ist die Abschätzung der Bruchteile schon ziemlich ungenau. Auch ein ungleichmäßiger Gang der Registrierfläche ist bei dieser Zeitschreibung sehr störend.

Wir haben in den vorhergehenden Ausführungen die Zahlenangaben in $^1/_{100}''$ angegeben und glauben, damit auch hochgestellten Anforderungen an Genauigkeit zu genügen.

4. Manche Abweichungen von der erwarteten Übereinstimmung werden in der Tatsache begründet sein können, daß, wie unser in der 2. Mitteilung beschriebene Fall zeigt, auch das Tempo der Extrareizbildung durch den Tonus der extrakardialen Herznerven geändert werden kann. Ein Maß dafür gibt in den Fällen, wo die E-S paarweise auftreten, die mit den Schwankungen des Sinusrhythmus parallelgehende Änderung der Extrareizperiode: wo aber die E-S nur einzeln auftreten, läßt sie sich nicht immer beweisen; man findet in Kurven mit konstanter Kupplung sehr häufig, daß die Distanzen zwischen den E-S gleichsinnig mit dem Sinusrhythmus schwanken, aber man darf daraus nicht auf eine nervöse Beeinflussung der heterotopen Reizbildung schließen; dies Parallelgehen der beiden Werte müßte auch dann bestehen, wenn die E-S vom vorhergehenden Normalschlag ausgelöst würden. Die Distanz zwischen den E-S besteht ja mit Ausnahme der Kupplung nur aus der Summe der Normalperioden. Nur wenn der Vergleich einiger in der Kurve nachweisbarer Extrareizperioden mit den Normalperioden derselben Kurvenstelle ein parallelgehendes Schwanken aufweist, kann dieses Schwanken auch für den übrigen Teil der Kurve angenommen werden.

5. Bei der Beantwortung der Frage, ob in einem bestimmten Falle eine rhythmische Reizbildung besteht oder nicht, legen wir das Hauptgewicht auf die oft besprochene zahlenmäßige Übereinstimmung zwischen den größeren Intervallen und der Extrareizperiode. W. Frey[1]), welcher in letzter Zeit in Bestätigung unserer experimentellen Befunde zwei Fälle von rhythmischer Reizbildung veröffentlicht hat, stellt die Forderung auf, daß die beiden interferierenden Rhythmen ganz unabhängig voneinander bestehen müssen; dies scheint uns aber zu weit gegangen. Der die Blockierung durchbrechende Extrareiz kann bei seinem weiteren Ablauf sehr wohl auf den Sinus zurückgreifen und dort die normale Reizbildung stören — es bleibt deswegen doch die Tatsache der rhythmischen Extrareizbildung bestehen. Andererseits kann, wie wir es an einem Beispiel (Fall VI) gezeigt haben, der Sinusreiz auch einmal die

[1]) W. Frey, Zentralbl. f. Herzkrankh. **10**, Nr. 13 und 14. 1918.



Schutzblockierung durchbrechen und das Tempo der Extrareizbildung verschieben, ohne daß dieser Vorfall dem Bestehen einer Parasystolie widerspricht.

In zwei Fällen (Fall II und VI) haben wir Veranlassung gehabt, eine derartige Durchbrechung der Extrareiz-Blockierung durch einen ektopischen Extrareiz, bzw. durch den Normalreiz anzunehmen. Dieser Vorgang liegt durchaus im Bereich der Annahme, welche dem parasystolischen Mechanismus zugrunde liegt. Es ist der analoge Vorgang, wie wir ihn in der Regel bei aurikulären E-S, zeitweise (und zwar bisweilen wechselnd) bei atrioventrikulären E-S sehen, welche auf den Sinus zurücklaufen, das dort angesammelte Reizmaterial vernichten und den Rhythmus verschieben. Auch in diesen Fällen könnte es, wenn der Normalrhythmus nur an einzelnen Stellen erkennbar wäre, den Anschein haben, als ob die Sinusreizbildung unregelmäßig wäre, während in Wirklichkeit die einmalige Auslöschung des Normalreizes durch den Extrareiz die scheinbare Arhythmie der Sinusreizbildung erklärt. Wir haben bei der Analyse des Falles VI ausführlich die Kautelen angeführt, unter welchen eine „Reizauslöschung" angenommen werden kann. Wenn man aber die Möglichkeit einer einmaligen Auslöschung zugesteht, so wird man auch zugeben müssen, daß unter Umständen mehrere, ja vielleicht alle Normalreize die Schutzblockierung durchbrechen. Nimmt man das vollständige Versagen der Schutzblockierung an, so muß die einer E-S vorangehende Herzperiode gleich der Reizperiode sein, oder — durch Hemmung der Extrareizbildung — nur um weniges länger; würde noch eine zweite E-S nachfolgen, so könnte, wenn das erste Intervall durch Hemmung verlängert war, das zweite kürzer sein, und man hätte so eine Erklärung für unsere Regel daß bei doppelten E-S die erste Kupplung fast immer länger ist als die zweite. Bei öfterem Versagen der Schutzblockierung wird aber nicht nur die Distanz zwischen zwei weiter auseinanderliegenden E-S mit dem Einzelintervall nicht stimmen, es wird auch die Aufdeckung der trotzdem bestehenden rhythmischen Reizbildung sehr erschwert oder ganz unmöglich gemacht werden. Auf diese Art könnte — auch bei schwankendem Sinusryhthmus — eine Bigeminie mit konstanter Kupplung zustande kommen, also eine Allorhythmie, welche man bisher als sicheren Beweis der festen Bindung der E-S an den vorhergehenden Normalschlag angesehen hat. Der durchbrechende Normalreiz würde eben das in Bildung begriffene Extrareizmaterial je nach den Schwankungen des Sinusrhythmus einmal früher, das andere Mal später vernichten und wäre immer nach derselben Zeit (nämlich der Dauer der Extrareizperiode) von einer E-S gefolgt. Ohne späteren Untersuchungen der Frage, ob die kontinuierliche Bigeminie auf diese Art zu erklären ist, vorzu-



greifen, wollen wir auf die Möglichkeit eines solchen Vorganges hinweisen.

Andere Faktoren, welche den Nachweis einer Parasystolie erschweren, sind: Unregelmäßigkeit der abnormen Reizbildung und Interferenz zweier oder mehrerer ektopischer Reizbildungsstellen.

Wir sind bei der Analyse unserer Fälle von der Voraussetzung ausgegangen, daß die Extrareizbildung absolut regelmäßig erfolge und nur manchmal unter dem Einfluß der extrakardialen Nerven periodischen Schwankungen unterliege, welche aber keinen brüsken Wechsel in der Länge der Extrareizperioden zur Folge haben könnten. Diese Voraussetzung, welche wir machen mußten, um eine Analyse zu ermöglichen, besteht aber wohl kaum in ihrer ganzen Schärfe zurecht, denn wir wissen ja, daß auch bei atrioventrikulärer Dissoziation die automatisch schlagenden Kammern nur selten ein ganz regelmäßiges Tempo einhalten. So findet man auch in manchen Kurven Stellen, in welchen innerhalb der tachykardischen Anfälle die Länge der Perioden fortwährend und sprunghaft wechselt, und kann dann nicht sagen, ob eine arhythmische Extrareizbildung oder eine Interferenz mehrerer abnormer Erregungen vorliegt. Wir verfügen über mehrere solche Fälle, in welchen aus dem angegebenen Grunde eine befriedigende Analyse vorderhand nicht möglich ist. Das EKG läßt auch dort, wo es sich um ventrikuläre E-S handelt, nicht immer erkennen, ob eine multiple Reizbildung vorliegt. Wir sind aber geneigt, eine solche dort anzunehmen, wo die Arhythmie sehr ausgesprochen ist, während andererseits gleiche Länge der Extrareizperioden für eine unifokale Reizbildung spricht[1]).

Wenn wir diese Momente berücksichtigen, welche den Nachweis einer Parasystolie erschweren oder unsicher machen, so gewinnen die in dieser und in der 2. Mitteilung beschriebenen 7 Fälle wohl Beweiskraft. Solche Fälle scheinen relativ selten zu sein; es ist aber wahrscheinlich, daß sie viel häufiger sind, als wir gegenwärtig zu erkennen vermögen; ja, es scheint uns nach unseren bisherigen Erfahrungen durchaus möglich, daß alle Extrasystolien im Grunde auf dem parasystolischen Mechanismus beruhen.

[1]) Rothberger und Winterberg, Archiv f. d. ges. Physiol. **142**, 496. 1911.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Wien.)

Über Veränderung der Wirkung von Herzgiften durch Physostigmin.

Von

Alfred Fröhlich und Ernst P. Pick.

(Ausgeführt mit Unterstützung der Fürst-Liechtenstein-Spende.)

Mit 10 Textabbildungen.

(Eingegangen am 2. April 1920.)

Die Wirkung des Physostigmins wird zumeist nicht als Erregung nervöser Apparate, sondern als deren Erregbarkeitssteigerung aufgefaßt [Winterberg[1]), Loewi und Mansfeld[2]), Kaufmann[3])]. Am Herzen äußert sie sich als Steigerung der Vagustätigkeit, und zwar in erster Linie negativ-chronotrop; außerdem tritt als Folge der vagalen Hemmung der normalen Überleitung supraventrikulärer Reize am mit Physostigmin vergifteten Herzen leicht Kammerautomatie ein. Daneben erwähnen Harnack und Hafemann[4]) auch Steigerung der Contraktilität des Herzmuskels beim Frosche, die freilich nach Winterberg[5]) am Säugetierherzen nicht beobachtet werden kann.

An glattmuskeligen Organen (Hautmuskelschlauch des Blutegels und Froschmagen) hat Führer[6]) eine bedeutende Steigerung des Tonus durch Acetylcholin und Chlorbarium nach Vorbehandlung mit Physostigmin festgestellt. Erfahrungen über derartige Physostigminwirkungen am Herzen liegen aber nicht vor.

In früheren Untersuchungen hatten wir[7]) uns überzeugt, daß es eine Reihe von Contracturmitteln für den Froschventrikel gibt, die in unzureichender Dosis den damit behandelten Froschventrikel in „Contracturbereitschaft"*) setzen, d. h. in einen Zustand, der durch Vermehrung der Reizerzeugung mit Coffein oder Adrenalin oder durch Steigerung des Innendruckes leicht in völlige Contractur übergeht.

Die Versuche, über die im folgenden berichtet werden soll, hatten zunächst den Zweck, zu untersuchen, ob und in welchem Sinne die

*) Dieser Zustand scheint uns im Wesen nahe verwandt oder identisch zu sein mit dem Zustand der „latenten Tonisierung" des Froschventrikels, wie ihn Pietrkowski[16]) nach Vorhofsdehnung gesehen hat.



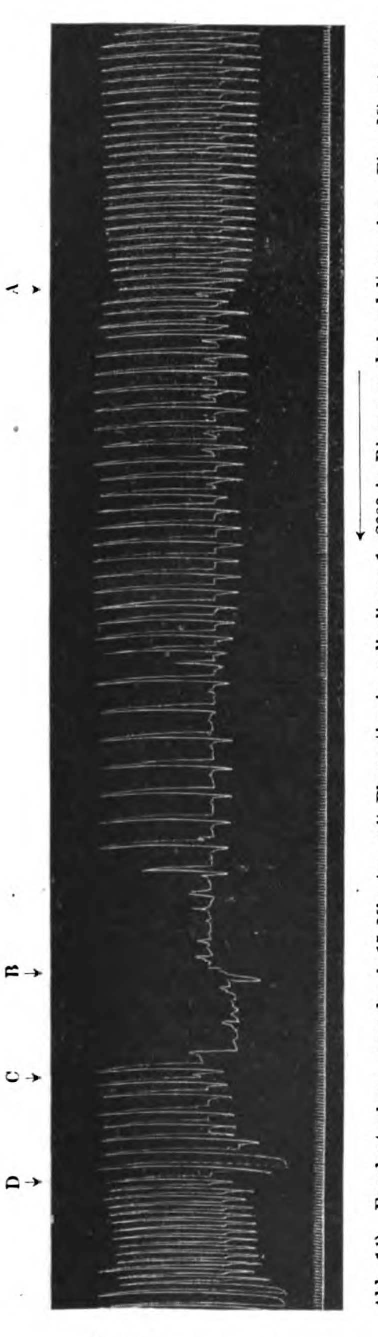


Abb. 1[1]). Esculentenherz, war durch 15 Minuten mit Physostigmin. salicylicum 1 : 2000 in Ringer vorbehandelt worden. Eine Minute vor dem Beginn des reproduzierten Kurvenstückes Zusatz von $^1/_{10}$ mg Strophanthin Thoms. Bei A Beginn dissoziierter Herzarbeit. Weiterhin Systolenausfall und endlich diastolischer Stillstand. Bei B vorsichtige Entleerung der Kanüle: dadurch Formveränderung des weichen Ventrikels und Absinken der Kurve. Bei C vorsichtige Auffüllung der Kanüle mit Normal-Ringer: der Ventrikel beginnt zu schlagen. Bei D Ringer-Wechsel: das Herz geht in rhythmische geordnete Tätigkeit über. Zeit in Sekunden.

oben erwähnten Eigenschaften des Physostigmins das Entstehen einer Strophanthincontractur beeinflussen, zumal wir wissen, daß diese Strophanthinwirkung von gewissen Vorbedingungen abhängt.

Alle Versuche wurden mit der Straubschen Methode an Esculentenherzen angestellt.

I. Die Wirkung des Strophanthins auf das mit Physostigmin vorbehandelte Herz.

a) Wirkung auf das ganze Herz.

Der typische Versuch gestaltet sich folgendermaßen: Die mit gewöhnlicher Ringerlösung unter Sauerstoffzuleitung gespeisten Herzen werden nach einer Periode normaler kräftiger Tätigkeit unter Physostigminwirkung gesetzt. Wir verwendeten für diese Versuche eine $^1/_2$ proz. Lösung von Physostigmin. salicyl. in Ringer und ließen sie zumeist durch 5—20 Minuten auf das Herz einwirken. Die Herzarbeit wird durch diesen Zusatz unter der Voraussetzung reichlicher O_2-Zufuhr kaum geändert. Es kommt weder zu nennenswerter Änderung der Frequenz, noch stellen sich in der Regel Anomalien des Rhythmus oder der Überleitung ein. Nur gelegentlich kann man Halbierung der Kammerfrequenz beobachten, so daß nur jeder zweite Sinusreiz den Ventrikel erreicht.

Setzt man nach dieser Vorbereitungszeit eine Menge von krystallisiertem g-Strophanthin Thoms, welche am normalen Herzen in kurzer Zeit (5 Minuten) zu maximaler Contractur der Kammer führt, in

[1]) Alle Kurven sind von rechts nach links zu lesen.

Ringerlösung zu, so beobachtet man am physostigminisierten Herzen wohl nach kurzer Zeit einen deutlichen Anstieg der diastolischen Fußpunkte. Während aber am nichtphysostigminisierten Herzen der Anstieg kontinuierlich bis zum systolischen Stillstande fortschreitet, wird am physostigminisierten Herzen dieser Anstieg alsbald unterbrochen und abgelöst von ausgiebigen, langsamen Exkursionen, die sich bei näherer Betrachtung als automatische Ventrikelpulse darstellen. Daneben schlagen Sinus und Vorhöfe kräftig, aber völlig vom Ventrikel dissoziiert, weiter (Abb. 1).

Es kommt auf diese Weise trotz der enormen verwendeten Strophanthindosen ($^1/_{10}$ mg in 1,0 ccm Flüssigkeit) niemals zur Ausbildung einer Contractur. Im Gegenteile: nach längerem Bestehen dieser Phase verlangsamt sich die Kammerautomatie zusehends und es kommt schließlich zu einem nahezu voll ausgebildeten diastolischen Stillstande.

Zu dieser hier beschriebenen Verhinderung der Ausbildung der systolischen Strophanthincontractur ist es nötig, ansehnliche Physostigmindosen zu verwenden. Wir fanden als geeignet eine Konzentration von 1 : 2000, während größere Verdünnungen anscheinend unwirksam waren. Desgleichen scheint die Wirkung auch eine Funktion der Zeit zu sein. Gleichzeitige Vergiftung mit Physostigmin + Strophanthin läßt die Strophanthincontractur prompt erscheinen; es muß die Physostigmineinwirkung zumindest 5—7 Minuten der Strophanthinvergiftung vorhergeschickt werden. Auch Fühner (S. 58) betont die Wichtigkeit der Vorbehandlung mit Physostigmin bei seinen Kombinationsversuchen mit Acetylcholin.

Wenn man berücksichtigt, daß nach den Untersuchungen von Gottlieb[8]) und von Straub[9]) die Grenzdosis einer systolischen Strophanthinwirkung auf das Froschherz bei etwa 1 : 300 000 liegt, so ist die von uns gewählte 30fach größere Dosis geeignet, die Intensität der Physostigminwirkung in das richtige Licht zu rücken. Unsere Versuche wurden der Einheitlichkeit halber und, um die Physostigminwirkung besonders eklatant zu gestalten, mit dieser hohen Strophanthindosis angestellt. Es ist immerhin möglich, daß bei Verwendung kleinerer Strophanthinmengen zur Vorbehandlung auch geringere Konzentrationen von Physostigmin ausreichen würden.

Die Erscheinung, daß die Strophanthinwirkung an mit Physostigmin vorbehandelten Herzen sich unter Wegfall der gewohnten Contractur als diastolischer Stillstand manifestiert, erinnert an die von Schmiedeberg und seinen Schülern[10]) und auch von Gottlieb vielfach erörterte Tatsache, daß die Digitalispräparate unter Umständen auch zu diastolischem Stillstande des Froschventrikels führen. Die Annahme der Gottliebschen Schule [Werschinin[11])], daß dieser durch Ver-



giftung mit kleinsten Strophanthinmengen erzeugt wird, ist am wahrscheinlichsten. Die von uns beobachtete Erscheinung, daß am physostigminisierten Herzen selbst große Mengen von Strophanthin nur diastolischen Stillstand hervorrufen, läßt sich ungezwungen durch die Annahme erklären, daß der allergrößte Teil der verwendeten Giftmenge durch die Vorbehandlung des Herzens in irgendeiner Weise am Wirksamwerden verhindert wird und daß der eintretende diastolische Stillstand eben nur der Effekt eines geringen Bruchteiles des verwendeten Strophanthins ist.

Ein weiteres Kennzeichen des von uns beobachteten Phänomens ist die Leichtigkeit, mit der es durch einfaches Ersetzen der Giftlösung durch Ringerlösung zum Verschwinden gebracht wird. Sehr häufig sieht man, daß schon nach einmaligem Ringerwechsel ohne Dehnung des vergifteten Ventrikels, das Herz sogleich in kräftige, rhythmische und auch koordinierte Tätigkeit übergeht. Ein derartig rasches und leichtes Auswaschen so großer Strophanthinmengen, wie sie hier verwendet worden sind, gelingt unter anderen Umständen wohl niemals, wenn dies auch nach Vergiftung mit kleinen Mengen, wie Versuche von Straub[12]), v. Issekutz[13]) und Walter[14]) lehren, wohl zutrifft; schon bei Giftkonzentrationen von 1 : 100 000 ist indes nach Straub die Strophanthinwirkung überhaupt nicht reversibel. Im Gegenteil sahen wir nach Vergiftung eines Herzens mit $^1/_{10}$ mg Strophanthin allein durch die Versuche, das Gift aus dem systolisch stillstehenden Ventrikel auszuwaschen, dasselbe infolge der dabei unvermeidlichen Dehnung zumeist in noch viel stärkere Contractur übergehen.

Diese Tatsachen drängen uns zu der Annahme, daß das Strophanthin entgegen seiner normalen Wirkung am physostigminisierten Herzen seinen normalen Angriffspunkt überhaupt nicht oder doch nur zum geringsten Teile (wofür die diastolische Wirkung spricht) zu erreichen vermag.

Erwähnt sei noch, daß nach Auswaschen des Strophanthin-Physostigmingemisches, wozu 2- bis 3maliges Ersetzen durch Normal-Ringer genügt, ein neuerlicher Zusatz von $^1/_{10}$ mg Strophanthin die normale Contractur prompt auslöst (Abb. 2a bis c).

Wartet man andererseits nach dem eingetretenen diastolischen Ventrikelstillstande solange, bis auch Vorhöfe und Sinus ihre Tätigkeit gänzlich eingestellt haben, dann gelingt es auch durch fortgesetzten Ringerwechsel nicht mehr, ein solches Herz zum Schlagen zu bringen.

b) Die Wirkung auf den automatisch tätigen Ventrikel.

Es ergab sich die Frage, ob die eben beschriebenen Verhältnisse bei der Doppelvergiftung mit Physostigmin + Strophanthin Folge



der sich hierbei typisch einstellenden Koordinationsstörung sein könnten. Zu diesem Behufe unternahmen wir analoge Versuche am nach Abschnürung in der A-V-Furche automatisch schlagenden Ventrikel.

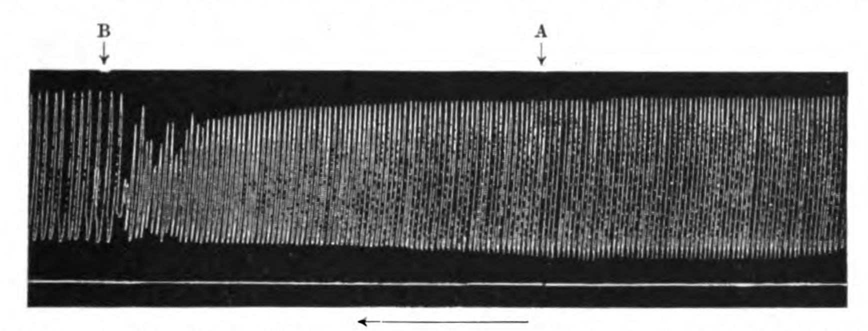


Abb. 2a. Esculentenherz, schlägt seit etwa 8 Minuten unter dem Einflusse von Physostigmin. salicylicum 1 : 2000 (in Ringer). Bei A Zusatz von $^1/_{10}$ mg Strophanthin-Thoms. Es kommt bei B zu völliger Dissoziation von Vorhofs- und Ventrikeltätigkeit. Keine Contractur.

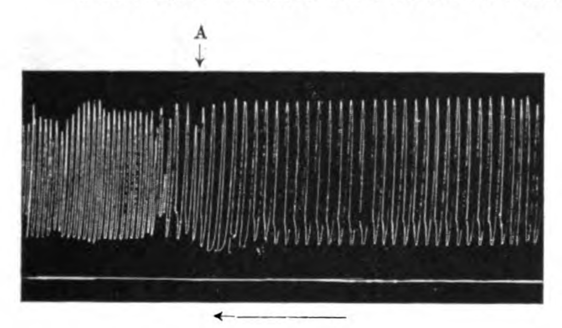


Abb. 2b. Fortsetzung von Abb. 2a. Es besteht nunmehr Halbierung der Kammerfrequenz. Keine Spur von Contractur. Bei A einmaliger Ringer-Wechsel. Sofortige Erholung und Eintreten koordinierter Herztätigkeit.

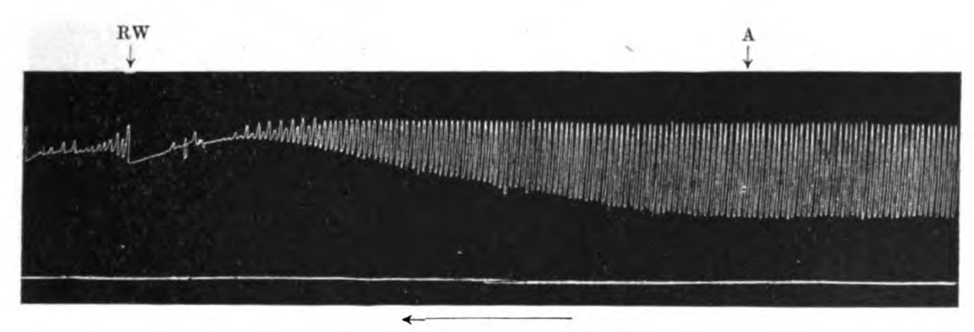


Abb. 2c. Fortsetzung von Abb. 2b und Abb. 2a. Nunmehr wird dem physostigminfreien Kanüleninhalt bei A $^1/_{10}$ mg Strophanthin Thoms zugefügt. Ausbildung einer typischen Contractur, die durch Ringerwechsel (RW) nicht zu beheben ist.

Auch hier blieb die Strophanthincontractur nach Vorbehandlung mit den gewohnten Physostigmingaben völlig aus (Abb. 3).

Daraus geht hervor, daß das Reizleitungssystem an dem Phänomen nicht beteiligt sein kann, so daß nur eine Einwirkung auf die peripheren nervösen oder muskulären Elemente in Frage kommen kann.

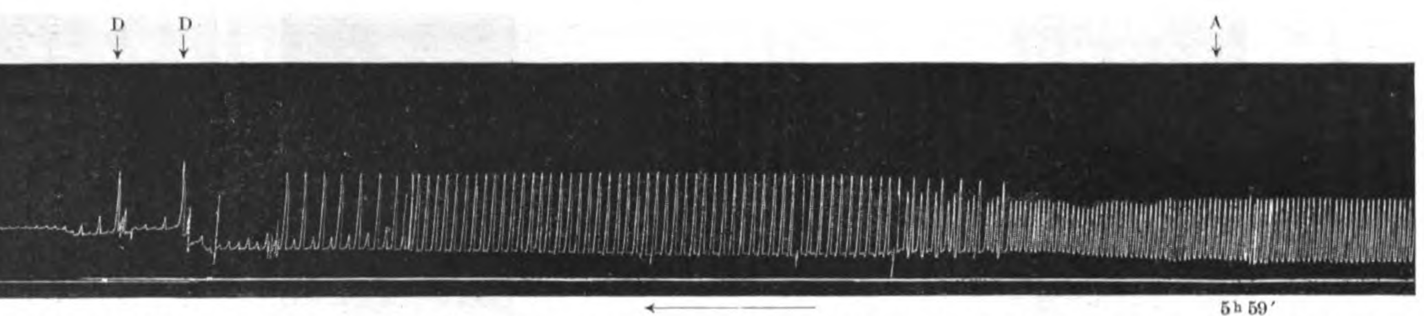


Abb. 3. Esculentenherz an Straubscher Kanüle. Ligatur in der A-V-Furche. Der Ventrikel schlägt automatisch. 5h 44′ Zusatz von 0,1 ccm Physostigmin. salicylicum (0,5 proz.) in Ringer. 5h 59′ bei A Zusatz von $^1/_{10}$ mg Strophanthin-Thoms. Es kommt zu diastolischem Stillstand. Bei D Dehnung des Ventrikels. Nach Wechsel der Nährlösung abermals Entwicklung einer regelmäßigen Automatie; Zusatz von $^1/_{10}$ mg Strophanthin bewirkt jetzt innerhalb 5 Minuten typischen systolischen Stillstand (nicht reproduziert).

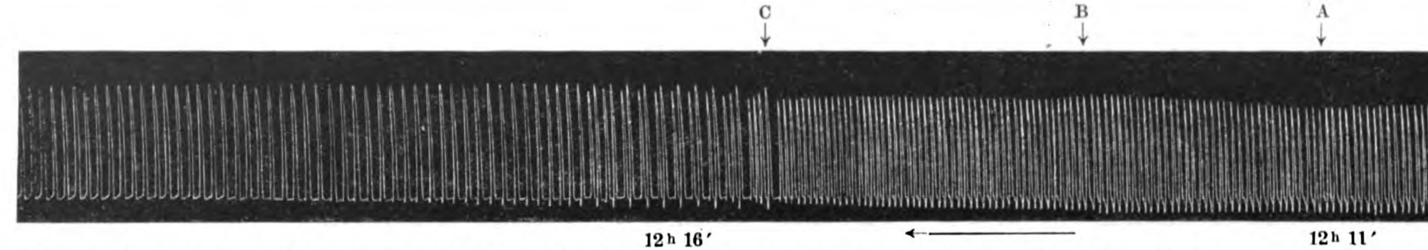


Abb. 4a. Esculentenherz. Schlägt seit 11h 45′ in Physostigmin. salicylicum 1 : 2000 (Ringer). 12h 05′ Zusatz von $^2/_{10}$ mg Atropin. sulfur. 12h 11′, dazu $^1/_{10}$ mg Strophanthin-Thoms (bei A). Weiterhin noch $^1/_4$ mg Atropin. sulfur. (bei B). Um 12h 16′ tritt Dissoziation der Herztätigkeit ein (bei C). Keine Spur von Contractur. Auch keine Neigung zu Systolen-Ausfall und diastol. Stillstand.

c) Die Wirkung auf das atropinisierte Herz.

In Erwägung der Tatsache, daß Physostigmin die Erregbarkeit der vagalen Nervenendigungen steigert, war die Frage zu entscheiden, ob nicht die Behinderung der Strophanthincontractur nach Physostigminisierung des Ventrikels einfach auf eine Vaguswirkung zurückzuführen ist, derart, daß eine gesteigerte diastolische Funktion der

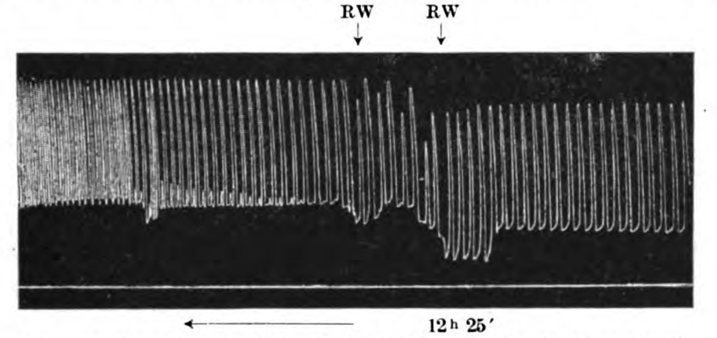


Abb. 4b. Fortsetzung von 4a. Um 12h 25′ noch keine Systolen-Ausfälle. Daher Ringer-Wechsel (RW) (die Niveau-Differenzen der Kurve dadurch bedingt). Rasche Erholung, Eintreten koordinierter Herztätigkeit.

Strophanthincontractur entgegenwirkt. Daß dies nicht der Fall ist, ließ sich in Versuchen zeigen, in denen vor und nach dem Strophanthinzusatz die Herzen reichlich atropinisiert wurden. Die Resultate dieser Versuche unterschieden sich scheinbar in nichts von den ohne Atropin gewonnenen: Die Strophanthincontractur blieb aus. Erst nach Auswaschen des Physostigmins und Atropins und neuerlichem Zusatz von Strophanthin kam es zur Contractur (Abb. 4a u. b).

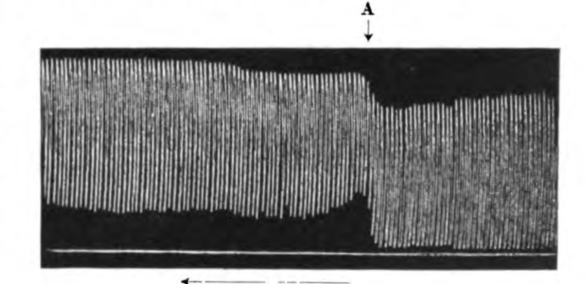


Abb. 5a. Esculentenherz normal. Wirkung des Zusatzes von 0,05 ccm 1,4 proz. NH_3-Lösung zum Kanüleninhalte von 1,0 ccm Ringer (bei A).

Überblicken wir die geschilderten Versuchsresultate, so geht einheitlich aus ihnen hervor, daß die Vorbehandlung mit Physostigmin das Strophanthin an seinem Wirksamwerden hemmt. Die neueren Studien über die Strophanthinwirkung haben Beziehungen zu den verschiedenen Kationenwirkungen erwiesen [Loewi[15]), Pietrkowski[16])].

Aber auch vom Physostigmin ergeben die Untersuchungen von Führer am Blutegel gewisse Anhaltspunkte für Beeinflussung von Kationenwirkungen; speziell die Barytwirkung kann nach Führer durch vorhergeschickte Physostigmineinwirkung wesentlich verstärkt werden.

Wir mußten daher zu erforschen trachten, ob nicht auch für unser Problem eine Modifikation der normalen Kationenwirkungen verantwortlich zu machen wäre, und wir untersuchten daher den Einfluß verschiedener Kationen auf das Herz nach Vorbehandlung mit Physostigmin.

II. Die Wirkung von Kationen auf das mit Physostigmin vorbehandelte Herz.

a) Wirkung von NH_3, Ca, Ba.

Es schien uns zweckmäßig, hier in erster Linie solche Kationen heranzuziehen, die, schon in relativ geringen Mengen zugesetzt, eine

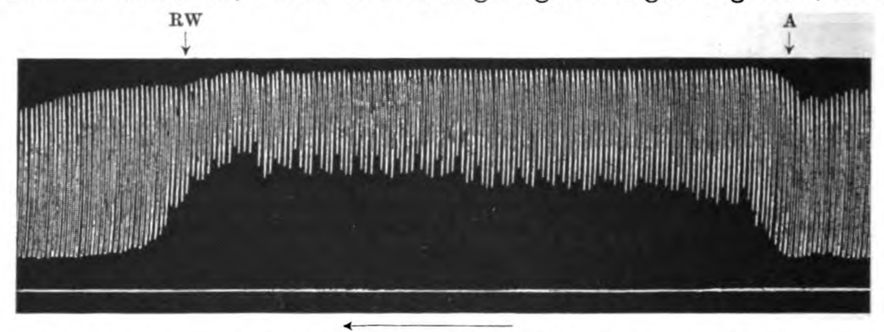


Abb. 5b. Dasselbe Herz wie in Abb. 5a, durch 15 Minuten mit Physostigmin. salicyl. 1:2000 vorbehandelt. Bei A Zusatz von 0,05 ccm 1,4 proz. NH_3-Lösung zum Kanüleninhalte; bei RW Wechsel der Ringerspülflüssigkeit.

charakteristische, der Strophanthinwirkung hinsichtlich der Tonuserhöhung ähnliche Herzwirkung haben. Hierfür kamen in Betracht NH_3, Ca und Ba.

Abb. 6a. Esculentenherz normal. Wirkung des Zusatzes von 0,05 ccm 1 proz. $BaCl_2$-Lösung (bei A). Bei B Ringer-Wechsel.

Von NH_3 wurde 0,05 bis 0,1 ccm einer 1,4 proz. Lösung in Wasser dem Kanüleninhalt von etwa 1 ccm zugesetzt. Für die Wirkung verwendeten wir $CaCl_2$ in 0,55 proz. wässriger Lösung, wovon 0,3 ccm zugesetzt wurden. $BaCl_2$ kam in 1 proz. Lösung zur Anwendung, und zwar in der Menge von 0,05 ccm. Es ließ sich für alle diese Kationen feststellen, daß die vor der Physostigminisierung mit den genannten Dosen erzielte systolische Wirkung nach der Behandlung mit diesem Gifte eine deutliche Verstärkung zum Teil um ein Mehrfaches erfuhr.

Allerdings ist zu bemerken, daß die beobachteten Verstärkungen nicht annähernd jene erreichen, welche für die Kombination Physostigmin-Acetylcholin von Fühner festgestellt worden sind, sondern sich, wie erwähnt, in bescheidenen Grenzen bewegen (Abb. 5—7).

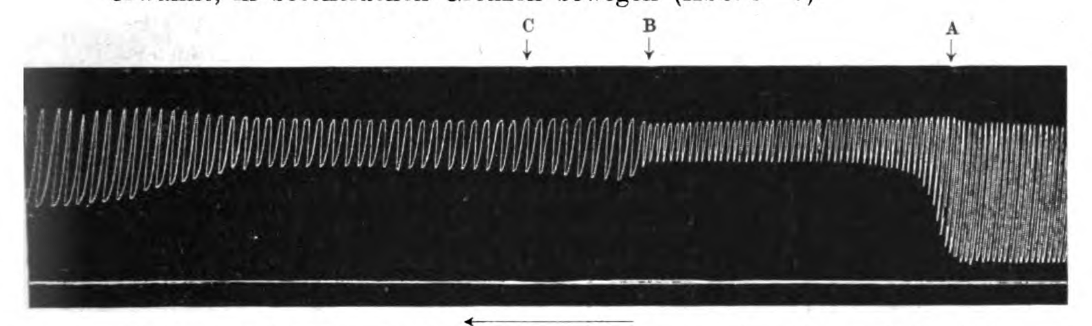


Abb. 6b. Dasselbe Herz wie in Abb. 6a durch 20 Minuten mit Physostigmin. salicyl. 1 : 2000 vorbehandelt. Bei A Zusatz von 0,05 ccm 1 proz. $BaCl_2$-Lösung. Bei B Kammer-Automatie. Bei C Ringer-Wechsel.

Es schien ferner von Wichtigkeit, den Verlauf der kombinierten Vergiftung von Physostigmin + Strophanthin an Herzen zu studieren, die unter dem Einfluß von mit Ca angereicherter Ringerlösung schlugen. Wie vorauszusehen, trat unter der systolischen Wirkung der zugesetzten Mengen von $CaCl_2$ (0,3 ccm einer $^1/_2$ proz. Lösung zu 1 ccm Ringer) trotz des Physostigminzusatzes die Strophanthincontractur doch ein; jedoch mit dem sehr bemerkenswerten Unterschiede, daß schon einfaches Ersetzen der Giftlösung durch normale Ringerflüssigkeit die Contractur sofort beseitigte und das Herz zu gewöhnlicher rhythmischer Tätigkeit bei voller diastolischer Entfaltung brachte. In diesem Zustande war wenige Minuten nachher Physostigmin imstande,

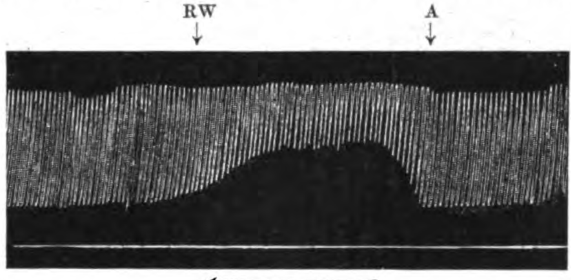


Abb. 7a. Esculentenherz normal. Wirkung des Zusatzes von 0,3 ccm 0,55 proz. $CaCl_2$-Lösung zum Kanüleninhalte von 1,0 ccm Ringer (bei A); bei RW Wechsel der Spülflüssigkeit.

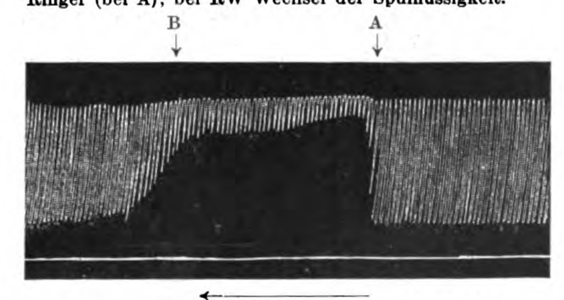


Abb. 7b. Dasselbe Herz wie in Abb. 7a durch 15 Minuten mit Physostigmin. salicylicum 1 : 2000 vorbehandelt. Bei A Zusatz von 0,3 ccm 0,55 proz. $CaCl_2$-Lösung zum Kanüleninhalt; bei RW Wechsel der Spülflüssigkeit.

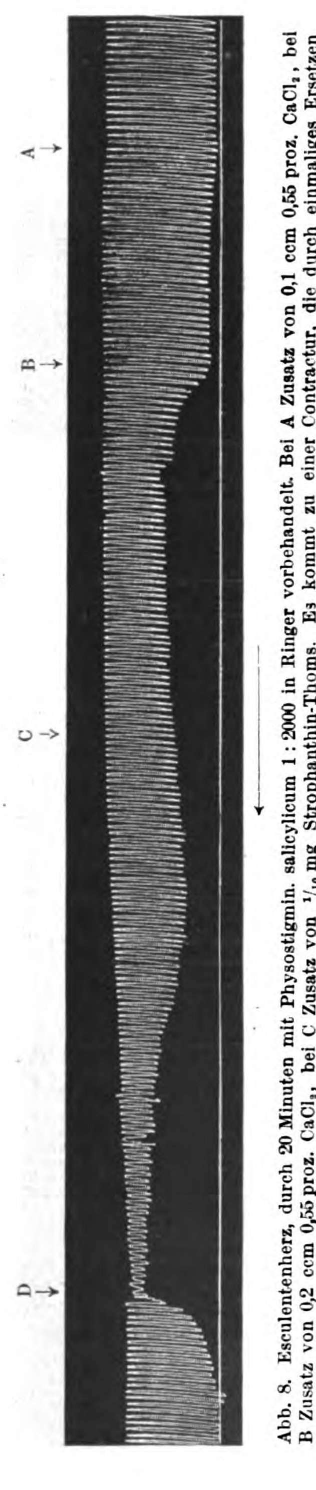


Abb. 8. Esculentenherz, durch 20 Minuten mit Physostigmin. salicylicum 1 : 2000 in Ringer vorbehandelt. Bei A Zusatz von 0,1 ccm 0,55 proz. $CaCl_2$, bei B Zusatz von 0,2 ccm 0,55 proz. $CaCl_2$, bei C Zusatz von $^1/_{10}$ mg Strophanthin-Thoms. Es kommt zu einer Contractur, die durch einmaliges Ersetzen der Giftlösung durch Ringer bei D ohne Dehnung sofort beseitigt wird.

nach Zusatz von $^1/_{10}$ mg Strophanthin die Contractur völlig zu verhindern (Abb. 8).

Daß auch am Ca-angereicherten Herzen das Physostigmin auf die nachfolgende Strophanthinvergiftung nicht ohne Einfluß geblieben ist, geht daraus hervor, daß die erzielte Contractur unbeständig und leicht durch Auswaschen zu beseitigen war, so daß man es sicherlich mit keiner gewöhnlichen Strophanthincontractur zu tun hatte, wie sie normalerweise durch die hohe Dose von $^1/_{10}$ mg Strophanthin in 1,0 ccm Flüssigkeit herbeigeführt wird.

b) Die Wirkung des Kaliums.

So eindeutig die Wirkung der bisher genannten Kationen aus den Bewegungen des Ventrikels abgelesen werden kann, so schwierig werden die Verhältnisse bei Änderung der K-Ionen in der Speiseflüssigkeit. Aus den Untersuchungen von Böhm[17]), Burridge[18]) und Loewi[19]) wissen wir, daß Kalium sowohl erschlaffende als auch tonussteigernde Wirkung hat; dies hängt ab einerseits von der absoluten Kaliummenge, andererseits von ihrem Verhältnis zum Calcium. Es war daher zunächst nicht empfehlenswert, die Wirkung allenfalls im Überschuß zugesetzten Kaliums vor und nach der Physostigminisierung direkt zu beobachten, sondern es erschien uns zweckmäßiger, diese indirekt zu erschließen aus Versuchen, in denen die Physostigmin-Strophanthinwirkung geprüft wurde an Herzen, die entweder mit kalifreier oder mit kali- und calciumfreier (alkalischer NaCl-Lösung) Nährlösung gespeist wurden*). Es

*) Wir verfügen immerhin auch über einige Versuche, welche direkt dartun, daß Kalianreicherung der Nährflüssigkeit je nach der Menge den Ausfall des Physostigmin-Strophanthin-Versuches beeinflußt. Eine Erhöhung des normalen Kaliumgehaltes der Ringerlösung um 0,03% ändert nichts an dem Ausfalle des Grundversuches, d. h. es tritt die Strophanthincontractur nicht ein und einfaches Auswaschen

wurde selbstredend dafür Sorge getragen, daß die zu diesen Versuchen verwendeten Physostigmin- und Strophanthinlösungen weder K noch Ca enthielten.

1. *Versuche mit k a l i freiem Ringer.*

Unsere einschlägigen Versuche ergaben übereinstimmend, daß bei Abwesenheit von Kalium die Schutzwirkung des Physostigmin gegenüber der Strophanthincontractur völlig versagt und das Strophanthin eine typische Contractur herbeiführt, die durch Auswaschen nicht zu beseitigen ist (Abb. 9).

2. *Versuche mit a l k a l i s c h e r NaCl-L ö s u n g (R i n g e r o h n e K a l i u m- u n d o h n e C a l c i u m zusatz).*

Auch nach Verwendung von Ca- und K-freier Nährlösung (alkalischer NaCl-Lösung), mit der ernährt das Herz immerhin einige Zeit, offenbar infolge seiner Kalkdepots, in kräftiger, rhythmischer Tätigkeit unterhalten wird, bringt Strophanthinzusatz nach Physostigminisierung Ventrikelcontractur hervor (Abb. 10).

Diese Versuche mit K-freien Nährlösungen lehren, daß dem K-Gehalt der Nährflüssigkeiten ein entscheidender Einfluß auf die Physostigminwirkung in unseren Versuchen zukommen muß.

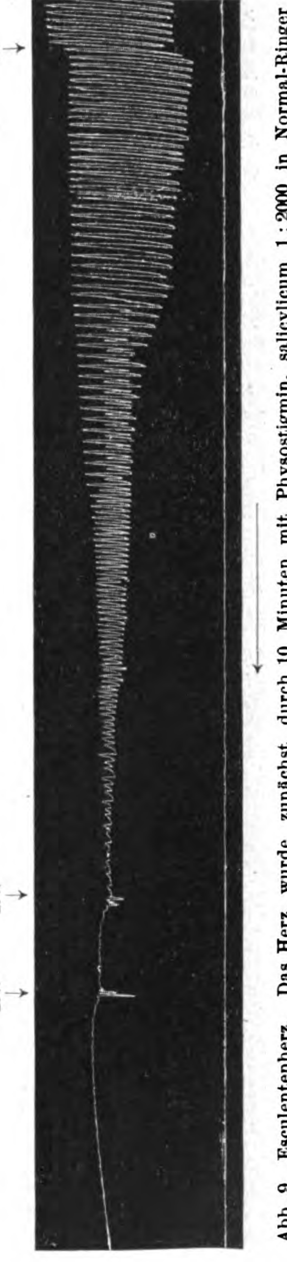


Abb. 9. Esculentenherz. Das Herz wurde zunächst durch 10 Minuten mit Physostigmin. salicylicum 1 : 2000 in Normal-Ringer vorbehandelt, sodann wurde es durch 5 Minuten der Einwirkung von Physostigmin. salicylicum 1 : 2000 in k a l i f r e i e m Ringer ausgesetzt. Bei A Zusatz von $^{1}/_{10}$ mg Strophanthin-Thoms. Es kommt zur Ausbildung einer typischen Strophanthin-Contractur, die durch Auswaschen mit Normal-Ringer (bei RW) nicht beseitigt werden kann.

Besprechung der Versuchsergebnisse.

Die Wirkung des Physostigmins besteht in unseren Versuchen im wesentlichen darin, daß es imstande ist, die Ausbildung einer typischen systolischen Ventrikelcontractur zu verhindern.

läßt das Herz sofort zu normaler Tätigkeit übergehen. Bei Erhöhung um 0,05% KCl aber kommt es am physostigminisierten Herzen zu einer typischen Strophanthincontractur, nachdem schon der KCl-Zusatz v o r der Strophanthinvergiftung zu Dissoziation der Ventrikeltätigkeit Anlaß gegeben hatte. Erhöhung der KCl-Konzentration um 0,04% hatte einen Effekt, der in der Mitte lag.

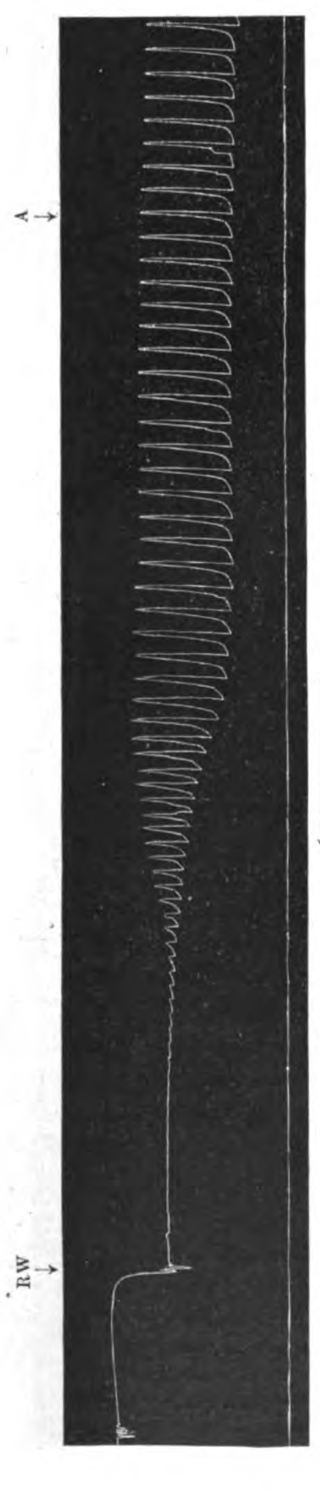


Abb. 10. Esculentenherz. Das Herz war durch 22 Minuten mit kali- und calciumfreiem Ringer (alkalische Kochsalzlösung) vorbehandelt worden. In diesem Zeitraume war diese Nährlösung dreimal erneuert worden. Hernach hatte durch 6 Minuten eine Lösung von Physostigmin. salicylicum 1 : 2000 in alkalischer NaCl-Lösung auf das Herz eingewirkt. Bei A Zusatz von $^{1}/_{10}$ mg Strophanthin-Thoms. Es entwickelt sich eine typische Strophanthin-Contractur, die durch Füllung der Kanüle mit Normal-Ringer (bei RW) und eine damit verbundene Dehnung sehr verstärkt wird.

Bekanntlich wurde bis in die neueste Zeit hinein das Wesen der Physostigminwirkung in einer Erregbarkeitssteigerung parasympathischer peripherer Nervenelemente erblickt. Daß man mit dieser toxikologisch-schematischen Auffassung das Physostigminproblem nicht restlos erklären kann, geht schon aus der Tatsache hervor, daß das Physostigmin auch imstande ist, Giftwirkungen zu beheben, deren parasympathische Natur zumindest nicht zweifellos ist. Dahin gehört u. a. der Antagonismus Physostigmin-Curare [Pal[20]), Rothberger[21])] und die Behebung der Magnesiumlähmung [Joseph und Meltzer[22]), Starkenstein[23])], ferner die Erzeugung fibrillärer Kontraktionen in quergestreiften Muskeln, die durch Calcium behoben werden kann [Loewi[24])]. Dagegen könnten die Fühnerschen Befunde am Hautmuskelschlauch des Blutegels und am Froschmagen immerhin als Erregbarkeitssteigerung den parasympathischen Nervenendigungen äquivalenter Elemente aufgefaßt werden.

Gewisse Tatsachen hatten schon frühere Beobachter genötigt, den Angriffspunkt des Physostigmins nicht an die parasympathischen Nervenendigungen im gewöhnlichen Sinne zu verlegen, sondern dem Physostigmin einen noch weiter peripher gelegenen Angriffspunkt (gegenüber dem Muscarin, Atropin usw.) anzuweisen [Harnack und Witkowski[25]), vgl. auch Winterberg[5]), S. 704—05]. Man hätte demgemäß den Angriffspunkt des Physostigmins in der contractilen Substanz oder aber in der nutritiv zu dieser gezählten myoneuralen Zone (Zwischensubstanz) zu erblicken.

Neuere Anschauungen über den Mechanismus der Vaguserregung gehen nun dahin, sie in Zusammenhang mit Ionenverschiebungen innerhalb des Erfolgsorgans zu bringen [Howell[26]), Zwaardemaker[27])]. Nach Howell bedeutet Vaguserregung ein von ihm direkt nachgewiesenes Austreten und Freiwerden von Kalium aus den Gewebszellen und als Folge dieser Verminderung der Kaliumdepots während der Reizdauer Verharren der Muskelelemente in der diastolischen Phase. Zwaardemaker (S. 73) akzeptiert die Howellsche Theorie und erweitert sie dahin, daß jeglicher fördernde Nervenreiz letzten Endes darin besteht, daß innerhalb der Zellen ein Zuwachs des mobilen Kaliums erfolge, der rein katalytisch als Reiz wirkt und eine Zusammenziehung der Muskelzelle auslöst.

Es lag nahe, das von uns beobachtete Phänomen auch mit einer Änderung des Ionengleichgewichts innerhalb der Herzmuskelzelle in Zusammenhang zu bringen und dies um so mehr, als die neuesten Untersuchungen Anhaltspunkte ergeben haben, daß die Strophanthinwirkung von physikalischen Faktoren abhängt, die ihrerseits wieder von Ionenwirkungen beherrscht werden. Pietrkowski[28]) faßt die Wirkung aller tonussteigernder Substanzen, insbesondere des Strophanthins auf als Oberflächenwirkungen auf kolloidale Systeme (Entquellung, Schrumpfung der Faseroberfläche). Es ist einleuchtend, daß diese Vorgänge in vorzüglichster Weise beeinflußt werden durch Elektrolyte, von denen Calcium am meisten synergistisch entquellend wirkt. Schon aus früheren Untersuchungen (Burridge, Boehm, Loewi) ist die entscheidende Mitwirkung des Calciums für die Strophanthincontractur bekannt.

In der Tat haben ja auch unsere Versuche ergeben, daß die Hemmung der Strophanthincontractur durch Physostigmin nur dann ungestört vor sich geht, wenn in der Nährlösung das physiologische Gleichgewicht der Kationen herrscht. In dem Augenblicke aber, wo dieses Gleichgewicht gestört wird, sei es, daß ein Überschuß von Calcium in der Nährflüssigkeit besteht, sei es, daß Mangel an Kalium vorhanden ist, tritt, wenn auch mit einzelnen Modifikationen, die Strophanthincontractur ungeachtet der Einwirkung des Physostigmins auf.

Die Ausbildung der Strophanthincontractur am unvorbehandelten Herzen geht anscheinend mit einer örtlichen Verschiebung der Calciumionen unter gleichzeitigem Wechsel ihrer chemischen Bindungen und demzufolge geänderter Bedeutung für die Herztätigkeit einher. So nimmt Burridge zumindest eine dreifache Lokalisation der Kalksalze im Herzen an, die auch untereinander qualitativ durchaus abweichen und daher auch funktionell verschieden sein sollen. Auch für das Kaliumion erscheint nach den Howellschen und Zwaardemaker-



schen Versuchen die Annahme einer doppelten Natur erforderlich, ein Vorkommen in zwei verschiedenen Ablagerungsstätten oder Bindungsformen, die dem Kalium eine jeweils verschiedene Funktion verleihen.

Die Hemmung der Strophanthincontractur durch Physostigmin könnte demnach am ungezwungensten durch die Behinderung einer derartigen, für das Entstehen der Contractur notwendigen Verschiebung der Kationen erklärt werden. Der unserer Ansicht nach ganz und gar periphere, extraneurale Angriffspunkt des Strophanthins und des Physostigmins in diesen von uns mitgeteilten Versuchen — das Zustandekommen des Phänomens am Ventrikel nach Abschnürung vom Vorhofe und nach Atropinisierung — würden die erwähnte Deutung ohne weiteres zulassen. Indes scheint es, daß ein weiterer Einblick in den Mechanismus dieser Erscheinungen ermöglicht ist durch die Versuche von Pietrkowski. Dieser Autor hat die systolischen und diastolischen Phasen der Herzmuskelzellen unter dem Einflusse toxisch wirkender Agenzien durch Oberflächenwirkungen, wie Quellung und Entquellung und dadurch beeinflußte Adsorption erklärt. Gerade die Versuche Pietrkowskis, in denen es gelungen ist, durch Vermehrung der Oberflächenquellung*) (Speisung mit Halb-Ringer usw.) einer Strophanthincontractur entgegenzuwirken, stehen unserer Ansicht nach im Einklange mit der beschriebenen Physostigminwirkung; auch hier läßt sich zeigen, daß im Gegensatz zum gewöhnlichen Verhalten die diastolische Strophanthinwirkung durch einmaliges Ersetzen des Kanüleninhaltes durch Normal-Ringer momentan dauernd beseitigt werden kann, wie wir dies bereits auf S. 92 hervorgehoben haben. Weiter ist hier der bemerkenswerte Befund von Pietrkowski zu erwähnen, daß das Esculentenherz durch intravitale Vorfärbung mit Methylviolett vor der typischen Wirkung der sonst tödlichen, i. e. systolischen Strophanthindosis geschützt wird. Es ergibt sich uns als zwingende Forderung anzunehmen, daß auch durch die Vorbehandlung mit Physostigmin physikalisch-chemische Veränderungen am Herzmuskel Platz gegriffen haben, welche die Aufnahme des Strophanthins verhindern. Dafür spricht auch der Umstand, daß zur Erzielung dieses Effektes eine Vorbehandlungszeit von mindestens mehreren Minuten (vgl. das auf S. 90 Gesagte), sowie eine bestimmte, nicht zu niedrige Konzentration der verwendeten Physostigminlösung (vgl. S. 91) nötig ist; dies weist darauf hin, daß gewissermaßen eine

*) Es ist nicht unwahrscheinlich, daß auch die von Clark (Journ. of Pharmacg. and Exp. Therap. Bd. 5, S. 215, 1913—1914) gemachte Beobachtung des Nichtzustandekommens der Strophanthinkontraktur durch Verminderung der Alkaleszenz der Nährlösung auf einer Änderung der Oberflächenwirkung beruht; in unseren Versuchen ist auf eine derartige Alkaleszensabnahme besonders geachtet worden, so daß eine solche für die Erklärung unserer Resultate mit Physostigmin nicht in Frage kommt.



Beizung des Herzmuskels durch Physostigmin stattfinden muß, welche bewirkt, daß Strophanthin mit dem Herzmuskel nicht in die gewohnte zur Contractur führende Verbindung treten kann, sondern nur in eine ganz lockere, rasch reversible, deren Folgen sich als überwiegende Begünstigung der diastolischen Phasen äußern. So verlockend es auch gerade in dem vorliegenden Falle ist, die Ursache der beobachteten Erscheinungen in geänderter Adsorption des Strophanthins seitens des mit Physostigmin gebeizten Herzens zu erblicken, erlauben die bisherigen Versuche keinen bindenden Schluß nach dieser Richtung. Denn alle Bemühungen, Giftwirkungen im allgemeinen und Alkaloidwirkungen im speziellen [Loewe[29]), Walter[14]), Storm v. Leuwen und le Heux[30])] ausschließlich auf Adsorptionsgesetze zurückzuführen, erklären nicht restlos die beobachteten Vorgänge. Immerhin liegt in der Hemmung der Strophanthincontractur durch Physostigminvorbehandlung eine Beobachtung vor, welche zeigt, daß die Contracturphänomene am Herzen auf die entscheidende Beteiligung physikalisch-chemischer Prozesse zu beziehen sind. Durch die vorliegende Untersuchung ist zum ersten Male gezeigt, daß auch die Wirkungen der Alkaloide sich unter sinnfälliger Einleitung analoger Prozesse abspielen können und daß auf diesem Wege weitere Fortschritte in der Analyse ihrer Wirkungen möglich sind. Daß gerade die Physostigminwirkung sich in dem Auslösen derartiger Prozesse am offenkundigsten äußert, ist vielleicht kein Zufall; es genügt hier, an seine Gegenwirkung dem Curare und Magnesium gegenüber zu erinnern.

Schlußsätze.

1. Nach Vorbehandlung des isolierten Froschherzens mit Physostigmin führen selbst große Strophanthindosen nicht zur Contractur, sondern zum diastolischen Stillstand; dies tritt auch am automatisch schlagenden Ventrikel, sowie nach Atropinisierung ein.

2. Wird die Zusammensetzung der normalen Ringerflüssigkeit verändert, sei es durch Wegfall der Kaliumsalze oder durch Steigerung des Calciumgehaltes oder durch Verwendung von kalium- und calciumfreier alkalischer Kochsalzlösung, so vermag unter gleichen Umständen Physostigmin die Entwicklung der Strophanthincontractur nicht mehr zu verhindern.

3. Die Vorbehandlung mit Physostigmin macht das Froschherz empfindlicher für die Wirkung von Ammoniak-, Calcium- und Bariumsalzen.

Literaturverzeichnis.

1) Winterberg, H., Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 4, 1. 1907. — 2) Loewi, O., Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmokol. 70, 351. 1912 und Loewi und Mansfeld, Daselbst 62, 180. 1910. — 3) Kaufmann, R., Wien. klin. Wo-



chenschr. 1912, Nr. 28, S. 1080. — [4]) Harnack und Hafemann, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **17**, 144. 1883. — [5]) Winterberg, H., Die experimentelle Analyse der Herz- und Gefäßmittel im Hdb. d. Herz- und Gefäßerkr. Herausgegeben von N. Jagič. III. Bd., II. Teil. S. 603ff. 1914. — [6]) Fühner, H., Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **82**, 56. 1917 und Biochem. Zeitschr. **92**, 347. 1918. — [7]) Fröhlich, A., und E. P. Pick, Centralbl. f. Physiol. **33**, Nr. 7/8, S. 225. 1918. — [8]) Gottlieb, R., Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **82**, 1. 1918. — [9]) Straub, W., Berichte d. Deutschen pharmazeut. Gesellschaft. **29**, 79. 1919. — [10]) Holste, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **70**, 435. 1912. — [11]) Werschinin, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **60**, 328. 1909 und **63**, 386. 1910. — [12]) Straub, W., Biochem. Zeitschr. **28**, 392. 1910. — [13]) Issekutz v., Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **78**, 155. 1915 und Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **20**. 445. 1919. — [14]) Walter, M., Biochem. Zeitschr. **92**, 267. 1918. — [15]) Loewi, O., Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **82**, 131. 1917. — [16]) Pietrkowski, G., Arch. f. d. ges. Physiol. **172**, 497. 1918 und Biochem. Zeitschr. **98**, 92. 1919. — [17]) Boehm, R., Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **8**, 68. 1878 und **75**, 230. 1913. — [18]) Burridge, W., Quarterly Journ. of Exper. Physiol. **5**, Nr. 4, 347. 1912. — [19]) Loewi, O., Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **83**, 366. 1918. — [20]) Pal, J., Centralbl. f. Physiol. **14**, 255. 1900. — [21]) Rothberger, J., Arch. f. d. ges. Physiol. **87**, 117. 1901. — [22]) Starkenstein, Centralbl. f. Physiol. **28**, 63. 1914. — [23]) Joseph and Meltzer, Journal of pharmacol. a. exp. therapeut. **1**, 369. 1909—10. — [24]) Loewi, O., Zitiert nach Meyer-Gottlieb, Exper. Pharmakol. 4. Aufl. S. 171. 1920. — [25]) Harnack und Witkowski, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **5**, 401. 1896. — [26]) Howell, Amer. journ. of physiol. **15**, 280. 1905—6 und Howell and Duke, Daselbst **21**, 51. 1908. — [27]) Zwaardemaker, H., Arch. f. d. ges. Physiol. **173**, 28. 1918. — [28]) Pietrkowski, G., Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **85**, 300. 1920. — [29]) Loewe, Biochem. Zeitschr. **42**, 190. 1912. — [30]) Storm v. Leeuwen und Le Heux, Arch. f. d. ges. Physiol. **177**, 250. 1919.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Wien.)

Bioelektrische Untersuchungen am isolierten Froschherzen.

I. Die toxische Contractur des Ventrikels.

Von

C. Amsler und A. Fröhlich.

(Ausgeführt mit Unterstützung der Fürst-Liechtenstein-Spende.)

Mit 9 Textabbildungen.

(Eingegangen am 1. April 1920.)

Dauerverkürzung (d. h. Contractur) der Herzmuskelfasern läßt sich nur durch toxische Einwirkung auf das Herz selbst, nicht aber durch Beeinflussung der extrakardialen Innervation erzielen. Darauf haben A. Fröhlich und E. P. Pick[1] hingewiesen und in ihrer Mitteilung betont, daß sich die contracturerzeugenden Gifte in zwei Gruppen teilen lassen: 1. in solche, die das isolierte ganze Froschherz und den automatisch schlagenden Froschventrikel annähernd gleich stark beeinflussen und 2. in solche, bei denen die contracturerzeugende Wirkung auf den automatischen Ventrikel deutlich geringer ist, als wenn das gleiche Mittel in gleicher Konzentration auf das isolierte Gesamtherz einwirkt. Zur ersten Gruppe gehören NH_3, Ba und Ca, zur zweiten in erster Linie Chloralhydrat. Die Resultate von A. Fröhlich und E. P. Pick sind am nach Straub isoliert arbeitenden Froschherzen gewonnen, dessen Kontraktionen durch Hebelübertragung in Kymographionkurven registriert wurden. Auf diese Weise können das Auftreten und der Grad einer Contractur, sowie die sich auf eine solche superponierenden Herzkontraktionen beobachtet werden. Es ist aber klar, daß von dem Augenblick an, in dem sich eine erzeugte Contractur nahezu oder gänzlich stabilisiert hat, aus dem dann mehr oder weniger geradlinig verlaufenden Mechanogramm nichts mehr über das Verhalten der Herzbewegungsreize entnommen werden kann. Und gerade diesen haben A. Fröhlich und E. P. Pick eine bedeutsame Rolle für das Zustandekommen von Contracturen im Herzen zugesprochen. Nur das Elektrogramm vermag hier noch Aufklärung zu geben.

Im Folgenden bringen wir eine Reihe von Elektrogrammen zur Veröffentlichung, die am nach Straub isolierten ganzen Froschherzen

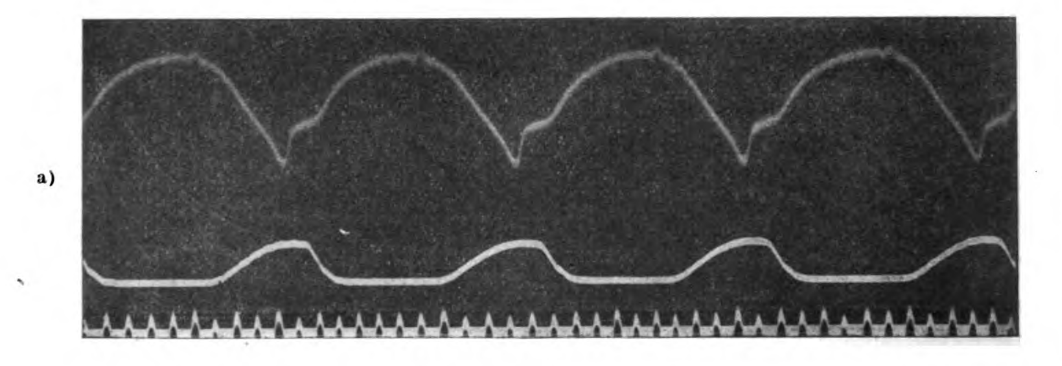
[1]) A. Fröhlich und E. P. Pick, Zentralbl. f. Physiol. **33**, Nr. 7, S. 225.



oder am nach Ligatur in der A-V-Furche zur automatischen Tätigkeit gebrachten Ventrikel gewonnen wurden.

Hinsichtlich der angewendeten Methodik wäre zu erwähnen, daß das vertikal arbeitende Herz mittels eines an seiner Spitze befestigten und über eine kleine Rolle laufenden Fadens einen gleichfalls senkrecht stehenden leichten Hebel vor der Lichtspalte der photographischen Registriervorrichtung horizontal hin und her bewegte. Mehrere zusammengedrehte Gummifäden übernahmen die Stelle der Hebelachse und funktionierten so, daß sie bei jeder Systole stärker zusammengedreht wurden und in der Diastole durch ihre Entspannung den

a)



b)

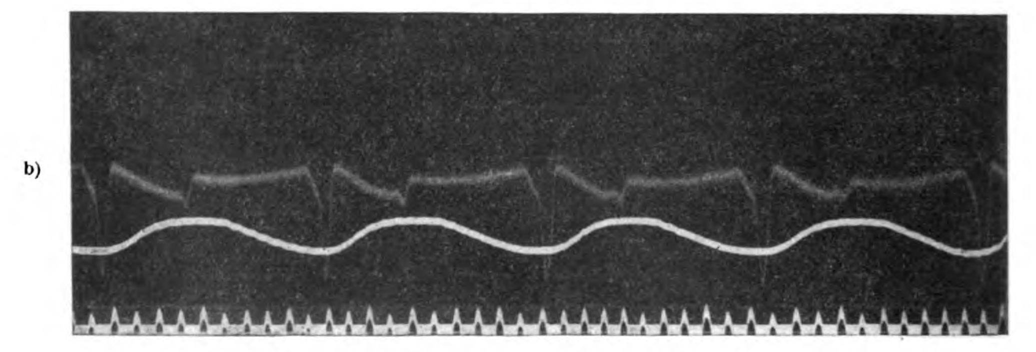


Abb. 1. Esculentenherz in toto. Ableitung Basis-Spitze. a) vor, b) nach Zusatz von 0,1 cm 1,7% NH_3-Lösung zu 0,9 cm³ Ringer.

Hebel wieder in seine Ausgangsstellung zurückführten. Auf den Kurven bedeutet demnach ein Ausschlag des Hebelschattens von der stets am unteren Rande befindlichen Zeitmarkierung hinweg Systole bzw. erhöhten Tonus. Die Ableitung zum Elektrogramm geschah durch unpolarisierbare Elektroden von geringem inneren Widerstand, und zwar stets Basis-Spitze. Die Zeit ist auf allen Kurven in Fünftelsekunden mittels eines Jaquetschen Zeitschreibers aufgenommen. Alle Kurven sind von links nach rechts zu lesen.

Zur Speisung des Herzens wurde die Kanüle in den Wintermonaten mit einer Ringerschen Flüssigkeit von folgender Zusammensetzung gefüllt: NaCl 6,0 g, $CaCl_2$ 0,24 g, KCl 0,42 g, $NaHCO_3$ 0,3 g, Aq. destill. 1000 g.

In den Sommermonaten erwies es sich als vorteilhaft, nach dem Vorschlage von De Boer[1]) folgende Ernährungsflüssigkeit zu verwenden: NaCl 6,5 g, $CaCl_2$ (wasserfrei) 0,25 g, KCl 0,05 g, $NaHCO_3$ 0,2 g, Aq. destill. 1000 g.

Die erforderlichen Lösungen von $CaCl_2$, NH_3 und Chloralhydrat wurden mit der jeweils verwendeten Ringerlösung, die von $BaCl_2$ mit destilliertem Wasser hergestellt.

1. Die Wirkung von NH_3, Ba und Ca.

a) NH_3. Ammoniak bringt, in kleinen Mengen zum Kanüleninhalt hinzugefügt, das Gesamtherz zur Contractur (Abb. 1a und b). Ein

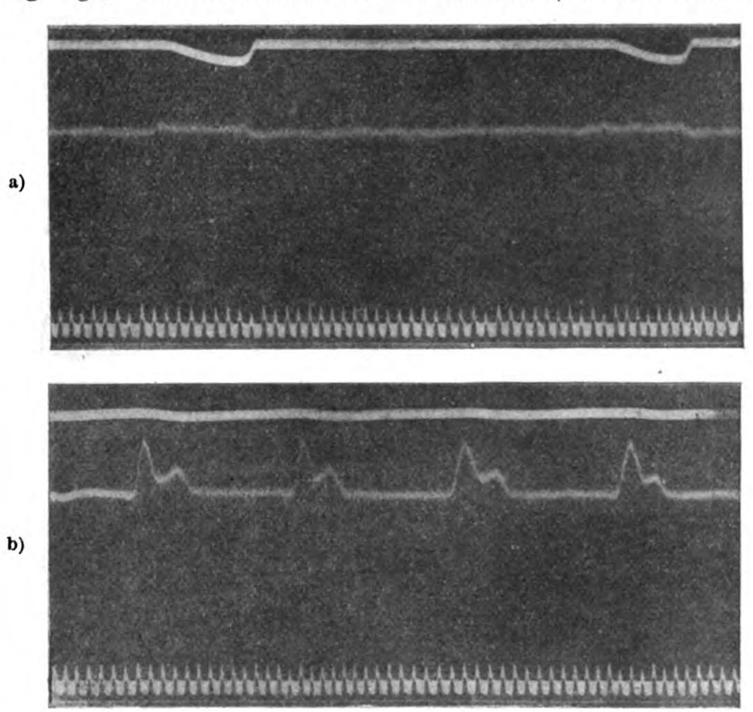


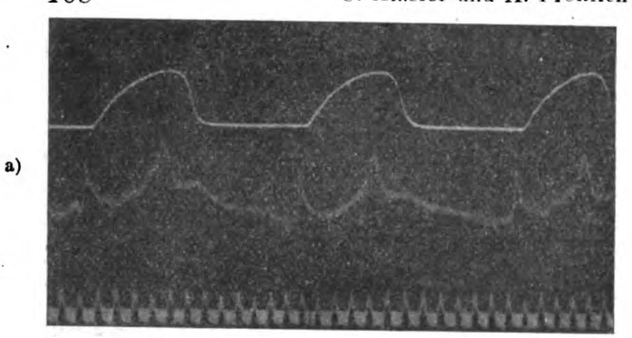
Abb. 2. Esculenten-Ventrikel. Automatie nach Ligatur in der A-V-Furche. Ableitung Basis-Spitze. a) vor, b) nach Zusatz von 0,1 cm³ 1,7 % NH_3-Lösung zu 0,9 cm³ Ringer.

Überschuß ist seiner ätzenden Eigenschaften halber sorgfältig zu vermeiden. Diese Contractur kommt unter deutlicher Vermehrung der Herzreize, wie sich aus dem Elektrogramm ergibt, zustande. Die

[1]) S. De Boer, Le liquide de perfusion de cœurs de grenonilles d'été. Arch. Néerlandaises de Physiologie de l'homme et des animaux 2, 3e livraison, p. 352. 1918.



a)



b)

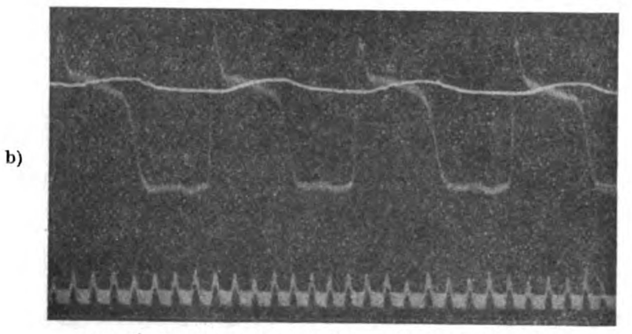
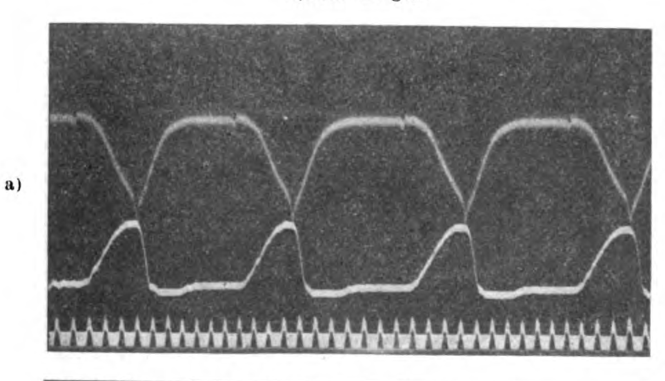


Abb. 3. Esculentenherz in toto. Ableitung Basis-Spitze. a) vor, b) nach Zusatz von 0,2 cm³ 1% $BaCl_2$-Lösung zu 0,8 cm³ Ringer.

a)



b)

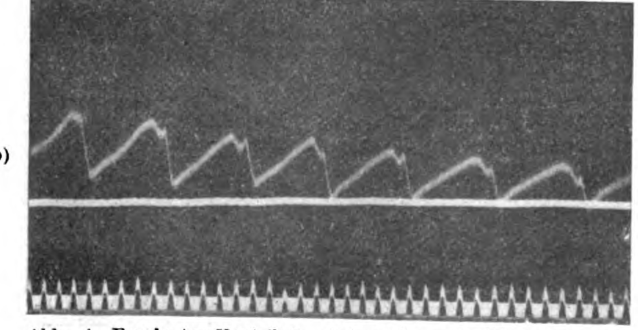


Abb. 4. Esculenten-Ventrikel. Automatie nach Ligatur in der A-V-Furche. Ableitung Basis-Spitze. a) vor, b) nach Zusatz von 0,2 cm³ 1% $BaCl_2$-Lösung zu 0,8 cm³ Ringer.

Änderung in der Form des Elektrogramms sei zunächst nicht berücksichtigt. Weit ausgesprochener ist die Vermehrung der Herzreize am nach Ligatur in der A-V-Furche automatisch schlagenden Ventrikel (Abb. **2a** und b), während sich gleichzeitig eine Contractur ausbildet.

b) Baryum. Die analogen Verhältnisse bei der Vergiftung des Herzens mit $BaCl_2$ gehen aus den Abb. **3a** und b, sowie Abb. **4a** und b hervor.

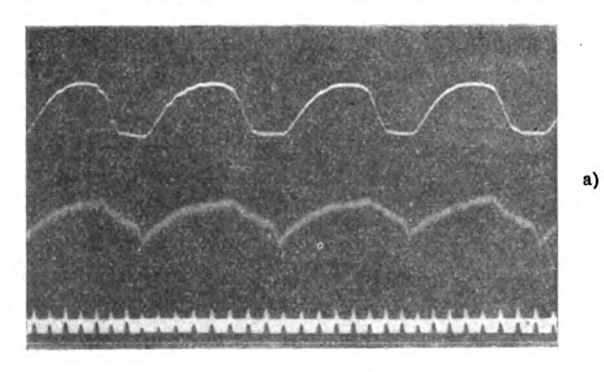
c) Calcium. Zusatz einer passenden Menge von $CaCl_2$ zum Kanüleninhalt bringt das isoliert schlagende Gesamtherz zur Contractur (Abb. **5a** und b).

Während sich die Contractur ausbildet, läßt das Elektrogramm eine bedeutende Vermehrung der Herzreize (wahrgenommen an der Zahl der Oszillationen der Galvanometersaite) erkennen.

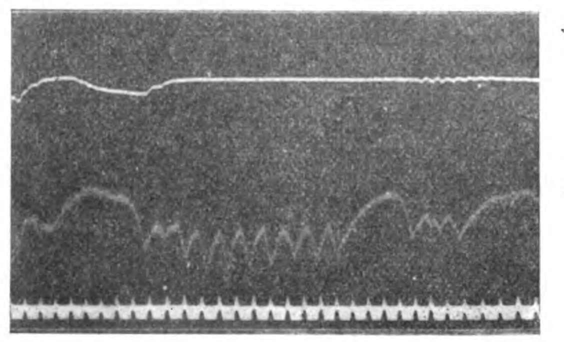
Auch am automatisch schlagenden Ventrikel sind Zunahme der Reizbildung und Ausbildung

einer Contractur unverkennbar. Zwar hat die Menge $CaCl_2$ nicht ausgereicht, um eine völlige Contractur zu erzielen; aus dem Verlaufe des Mechanogramms (Anstieg der Grundlinie und Plateaubildung) geht aber das Überwiegen der systolischen Verkürzung und die geringe Fähigkeit zur Diastole deutlich hervor (Abb. 6a und b).

Aus diesem Verhalten (stärkere Beeinflussung des Gesamtherzens, geringere Einwirkung auf den automatischen Ventrikel bei gleicher Konzentration) ergibt sich, daß dem Calcium eine

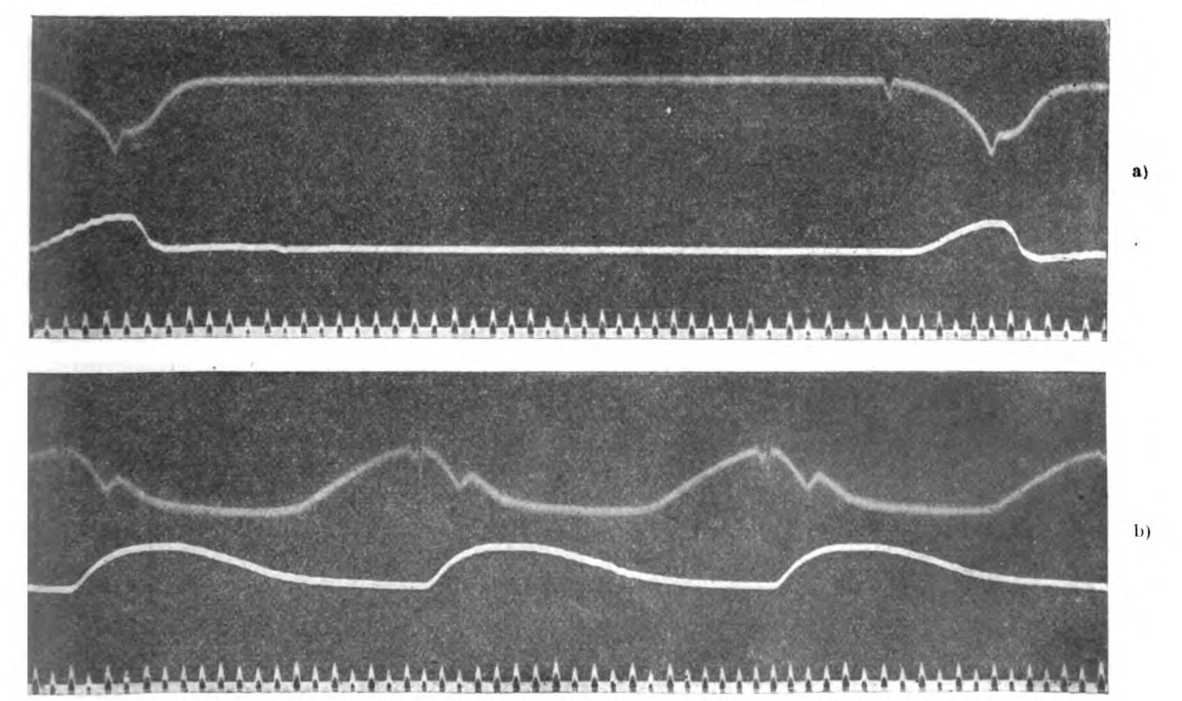


a)



b)

Abb. 5. Esculentenherz in toto. Ableitung Basis-Spitze. a) vor, b) nach Zusatz von 0,5 cm³ 1% $CaCl_2$-Lösung zu 0,5 cm³ Ringer.



a)

b)

Abb. 6. Esculenten-Ventrikel. Automatie nach Ligatur in der A-V-Furche. Ableitung Basis-Spitze. a) vor, b) nach Zusatz von 0,5 cm³ 1% $CaCl_2$-Lösung zu 0,5 cm³ Ringer.

Mittelstellung zwischen Ammoniak und Barium einerseits und dem gleich zu besprechenden Chloralhydrat andererseits anzuweisen ist.

2. Die Wirkung von Chloralhydrat.

Wie aus den mitgeteilten Kurven 1—6 hervorgeht, bringen NH_3, Ba und Ca in jeweils gleichen Konzentrationen sowohl den im Zusammenhange mit Vorhöfen und Sinus belassenen, als auch den automatisch schlagenden Ventrikel zur Contractur. Anders ist dies beim Chloralhydrat. Hier gibt es Konzentrationen, welche zwar den nicht automatisch schlagenden, vom Sinus beherrschten Ventrikel, unter Zunahme der Herzreize zur Verkürzung bringen, n i c h t a b e r die nach Ligatur in der A-V-Furche a u t o m a t i s c h arbeitende K a m m e r. Dies geht aus den Abb. 7 und 8a und b hervor. Die flache, in der Systole lange verharrende Form des Mechanogramms in Abb. 7 ist der Ausdruck der Contractur.

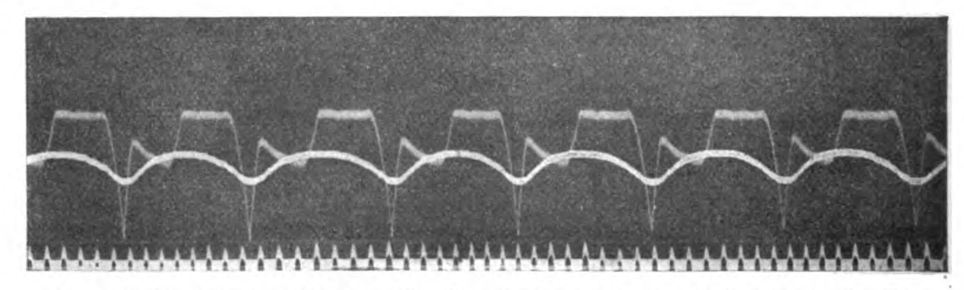
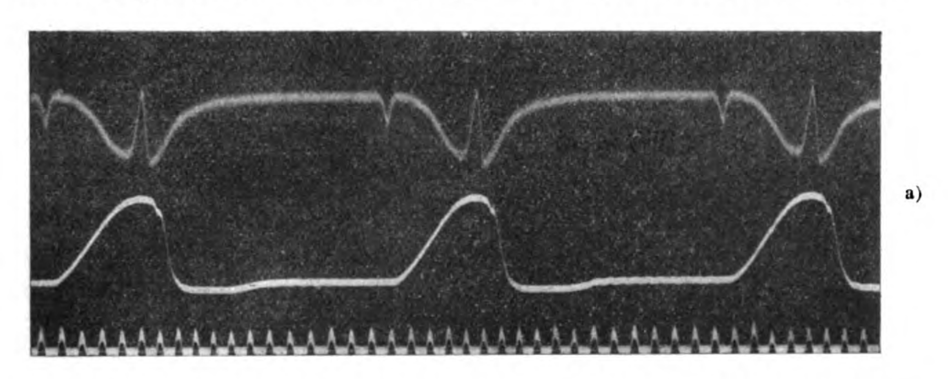


Abb. 7. Esculentenherz in toto. Ableitung Basis-Spitze. Kontraktur und Vermehrung der Herzreize nach Zusatz von 0,1 cm³ 2% Chloralhydratlösung zu 0,9 cm³ Ringer.

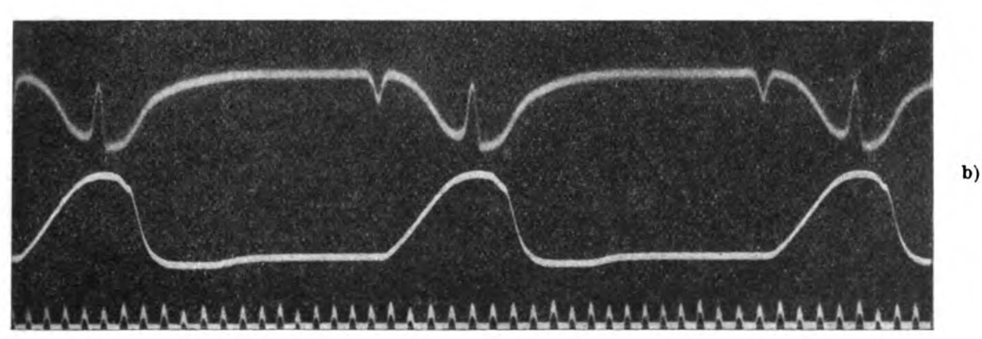
Die Tatsache, daß der automatisch schlagende Ventrikel für die Mittel der Gruppe 2 (Chloralhydrat usw.) hinsichtlich der Contracturerzeugung minder zugänglich ist, als für jene der Gruppe 1 (NH_3, Ba und Ca), hatten F r ö h l i c h und P i c k mit folgender Annahme zu begründen versucht: Es sollten gewisse nervöse Hauptcontractur- und Tonuszentren oberhalb des Ventrikels (etwa im Septum) gelegen sein, die durch s ä m t l i c h e untersuchten Substanzen in Erregung versetzt würden. Die Erregung dieser supponierten Tonuszentren genüge aber an sich nicht zur Herbeiführung einer Contractur. Als zweiter Faktor hierfür sei nötig eine normale oder gesteigerte Reizproduktion. Nach Ligatur in der A-V-Furche aber vermögen die in die S t r a u b sche Kanüle eingebrachten Contractursubstanzen die supraventrikulären Herzteile naturgemäß nicht mehr zu erreichen. Es könnten also am automatisch schlagenden Ventrikel nur jene Substanzen in gleicher Konzentration wie am Gesamtherzen zur Contractur führen, welche neben einer tonuserhöhenden Eigenschaft auf die Muskelfasern auch noch die Fähigkeit zur Steigerung der ventrikulären Automatie (ge-

messen an der Zahl der heterotopen Herzreize) besitzen. Diese Eigenschaften besitzen NH_3, Ba und Ca, nicht aber Chloralhydrat und daraus erkläre sich die geringere Contracturerzeugung am automatischen Ventrikel durch das letztgenannte Mittel.

Die Richtigkeit der von Fröhlich und Pick vorgebrachten Tatsachen geht auch aus unseren Befunden hervor. Nur bezüglich der Erklärung muß unseres Erachtens eine Korrektur nach der Richtung hin vorgenommen werden, daß die Annahme besonderer, supraventrikulär gelegener und chemisch erregbarer Contracturzentren bis jetzt



a)



b)

Abb. 8. Esculenten-Ventrikel. Automatie nach Ligatur in der A-V-Furche. Ableitung Basis-Spitze. a) vor, b) nach Zusatz von 0,1 cm³ 2% Chloralhydratlösung zu 0,9 cm³ Ringer.

nicht bewiesen werden konnte. Die geringere Empfänglichkeit des automatischen Ventrikels dem Chloralhydrat gegenüber kann nach unserer Ansicht besser auf nachstehende Art erklärt werden: Bestimmte Konzentrationen von Chloralhydrat setzen den Ventrikel in einen Zustand der Contractur*bereitschaft*. In diesem Zustande bedarf es nur noch einer gewissen Zahl und Intensität von Herzreizen, um den contracturbereiten Ventrikel in einen Zustand von Tonuserhöhung, evtl. von völliger Contractur überzuführen. Diese notwendige Zahl von Erregungswellen ist am Gesamtherzen durch die vom Sinus dem Ventrikel zuströmenden normalen Bewegungsreize gegeben.

Die Automatie des in der A-V-Furche abgeschnürten Ventrikels aber ist in ihrer Frequenz so gering, daß sie trotz vorhandener Contracturbereitschaft zur Herbeiführung einer Contractur im Ventrikel nicht ausreicht [wenn nicht massive, die Struktur der Muskelfasern ändernde Dosen zur Anwendung kommen [1])].

Während aber NH_3, Ba und in etwas geringerem Grade Ca die Eigenschaft haben, die tertiären Reizbildungszentren zu erregen und gleichzeitig den Ventrikel in Contracturbereitschaft zu versetzen, läßt Choralhydrat in kleinen Dosen die Automatie des abgeschnürten

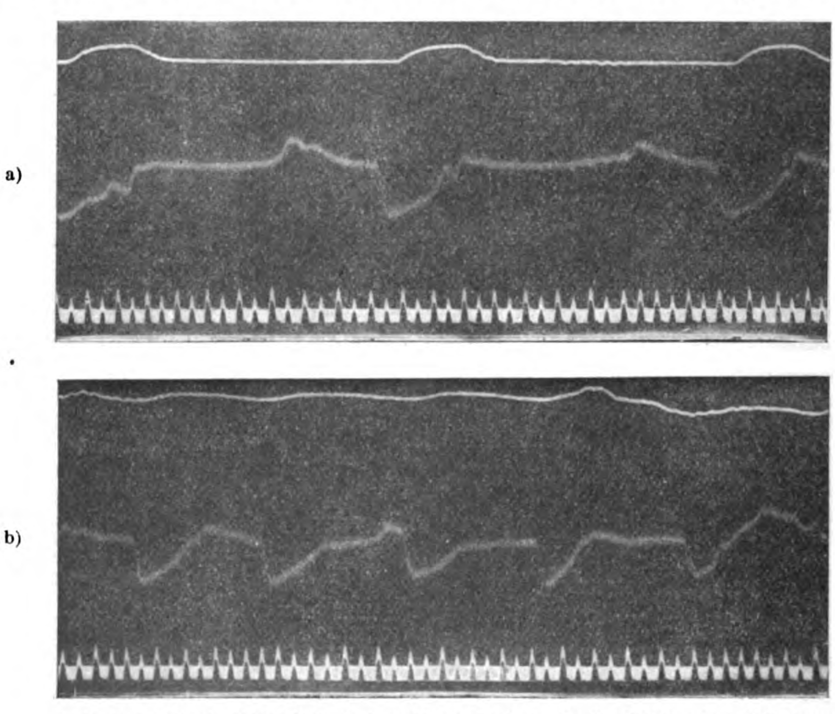


Abb. 9. Esculenten-Ventrikel. Automatie nach Ligatur in der A-V-Furche. Ableitung Basis-Spitze. a) nach Zusatz von 0,2 cm³ 2% Chloralhydratlösung zu 0,8 cm³ Ringer unvollständige Kontraktur. b) nach Dehnung des Ventrikels durch Erhöhung des Innendruckes starke Zunahme der Kontraktur unter Reizvermehrung.

Ventrikels unbeeinflußt und schwächt bzw. vernichtet sie in höheren Konzentrationen. Darum, d. h. wegen der sehr viel geringeren Zahl der im automatisch schlagenden Ventrikel ablaufenden Erregungswellen, bleibt die Tonuszunahme trotz Contracturbereitschaft nach Mengen von Chloralhydrat aus, welche dasselbe Gesamtherz vor der Abschnürung in der A-V-Furche in Contractur versetzt hatten. Als Beleg dafür mag Abb. 9 dienen. Im ersten Teil der Kurve (*a*) steht

[1]) Bei Durchführung derartiger Versuche müssen massive Dosen streng vermieden werden, da durch solche jede Differenzierung zwischen nervöser und muskulärer Einwirkung unmöglich gemacht wird.

der automatische Ventrikel unter der Wirkung einer Chloralmenge, die nur geringfügige Contractur erzeugt hatte, im zweiten Teil der Kurve (*b*) aber wird durch Dehnung des Ventrikels von der Kanüle aus die Wandspannung rasch vorübergehend vermehrt[1]).

In dem nach der leichten Chloralvergiftung nervös reizbar gebliebenen Ventrikel entsteht als Folge der Dehnung eine erheblich größere Zahl heterotoper Herzreize, die sogleich zu einer fast völligen Contractur des Ventrikels führen.

Es ist demnach anzunehmen, daß die neurogene Ventrikelcontractur in der Regel nur auf genügend schnell aufeinanderfolgende Einzelkontraktionen — also als Folge von Kontraktionsrückständen, die sich summieren — auftritt; jene Fälle ausgenommen, in denen die contracturierende Wirkung (die Sperrung) so stark und heftig ist, daß schon die erste vollständige Kontraktion ganz festgehalten wird.

[1]) Die Wichtigkeit der Dehnung der Herzhöhlen für die Reizerzeugung hat auch H. Frédéricq betont (Rech. exp. sur la physiol. card. d'Octopus vulgaris. Stat. biolog. de Roscoff. Arch. intern. de physiol. **14**, 2, 126. Ref. im Zentralbl. f. Physiol. **28**, 410. 1914), und nach Versuchen an Octopus vulgaris ausgeführt, daß die Ausdehnung des Ventrikels den natürlichen Reiz für die rhythmische Pulsation des Herzens darstelle. Erhöhung des Binnendruckes verändert die Amplitude der Herzkontraktionen nicht, wohl aber nimmt die Frequenz mit steigendem Druck zu. Aus unseren Ausführungen darf im übrigen nicht gefolgert werden, daß die supraventrikulären Herzabschnitte ohne Einfluß auf den Tonus des Ventrikels sind, da diesbezügliche Untersuchungen von Pietrkowski (Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **81**, 35. 1918) und von C. Amsler und E. P. Pick (Zentralbl. f. Physiologie, Bd. 34, H. 7. 1920) deutlich für das Vorhandensein solcher Beziehungen zwischen Sinus, resp. Vorhöfen und Ventrikel sprechen.



(Aus der Medizinischen Klinik der Universität Königsberg.)

Die Wirkung der Hypophysenextrakte auf die Blutverteilung beim Menschen.

Von

Privatdozent Dr. **Georg Rosenow**

Mit 11 Textabbildungen.

(Eingegangen am 7. Januar 1920.)

Nach intramuskulärer Injektion von Adrenalin beim Menschen nimmt das Armvolumen vorübergehend zu, wie sich plethysmographisch nachweisen läßt[1]). Diese in einem Anstieg der Kurve zum Ausdruck kommende Volumvermehrung ist auf eine sekundäre Dilatation der peripheren Extremitätengefäße zurückzuführen. Die Kurven des Armvolumens und des Venendrucks zeigen gewisse Beziehungen zueinander: beide steigen nach Adrenalininjektion etwa parallel an. Während Adrenalin eine sehr erhebliche Zunahme des Venendrucks zur Folge haben kann, wirken die hämodynamisch in mancher Hinsicht ähnlichen Hypophysenextrakte ganz anders: sie erniedrigen den Venendruck[2]).

Es blieb festzustellen, wie sich unter dem Einfluß der Hypophysenextrakte das Armplethysmogramm verhalten würde. Gelegentliche diesbezügliche Beobachtungen hatte ich zwar schon früher[3]) gemacht, aber eine genauere Bearbeitung der Frage, die auch im Hinblick auf die Empfehlung der Hypophysenextrakte bei infektiöser Vasomotorenschwäche wesentlich schien, stand bisher noch aus.

Die angewandte Methodik war die gleiche wie früher beschrieben; ein starrwandiger Abschluß des offenen Endes des Plethysmographenzylinders — ich benutzte den von Dünner[4]) angegebenen Metallring mit geringen Abänderungen — erwies sich als zweckmäßig; die Druckänderungen kamen auf diese Weise sehr viel deutlicher in der Kurve zum Ausdruck.

[1]) Rosenow, Deutsches Archiv f. klin. Med. **127**, 136. 1918.
[2]) Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. **10**, 344, 1920.
[3]) Ergebn. d. inn. Mediz. **17**, 1919.
[4]) Zeitschr. f. klin. Med. **87**, 39. 1919.



Die Untersuchungen wurden an einer großen Zahl klinischer und poliklinischer Patienten (mit wenigen Ausnahmen Herz- und Gefäßgesunde) vorgenommen. Als normale Versuchspersonen stellten sich außerdem einige jüngere Kollegen zur Verfügung.

Injiziert wurden Pituglandol (Chemische Werke Grenzach) und Hypophysin (Meister Lucius & Brüning), und zwar in Dosen von 0,5—2 ccm, intramuskulär (Muskulatur des linken Oberarmes) und intravenös (l. V. mediana). Im Gegensatz zum Adrenalin macht die Injektion (auch die intravenöse!) fast niemals Nebenerscheinungen [s. auch Leschke[1])]; selbst hochgradige Neurastheniker haben während und nach der Injektion nicht die allergeringsten subjektiven Empfindungen gehabt.

In den meisten Fällen wurde gleichzeitig die Atmung registriert. Die von dem Mechaniker Oehmke konstruierte Atmungskapsel ohne Gummi (s. Dünner l. c.) bewährte sich dabei recht gut. Alle psychischen Einflüsse, die die Volumkurve entstellen können, wurden nach Möglichkeit ferngehalten. Nach dem Einstich der gefüllten Spritze wurde stets bis zur Injektion so lange gewartet, bis die meist in der Kurve zum Ausdruck kommende Schmerzreaktion abgeklungen war. Pituglandol und Hypophysin wirkten — wenigstens qualitativ — vollständig gleich.

Die intramuskuläre Injektion (l. Oberarm) des Pituglandols beeinflußte das Armplethysmogramm sehr wenig. Meist blieb jede Änderung der Kurve aus, gelegentlich war ein geringer allmählicher Anstieg zu beobachten (s. Abb. 1).

Ganz andere Resultate erhielt ich nach intravenöser[2]) Injektion (l. V. mediana) von Pituglandol und Hypophysin wie die nachstehenden Kurven zeigen.

Noch während der Injektion (die meist 30—40 Sekunden dauerte) oder wenige Sekunden später stieg die plethysmographische Kurve mehr oder

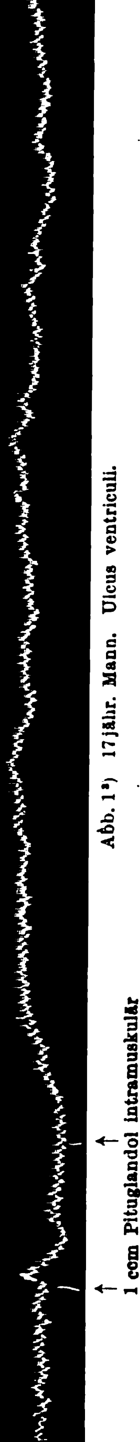


Abb. 1[3]) 17jähr. Mann. Ulcus ventriculi.

1 ccm Pituglandol intramuskulär

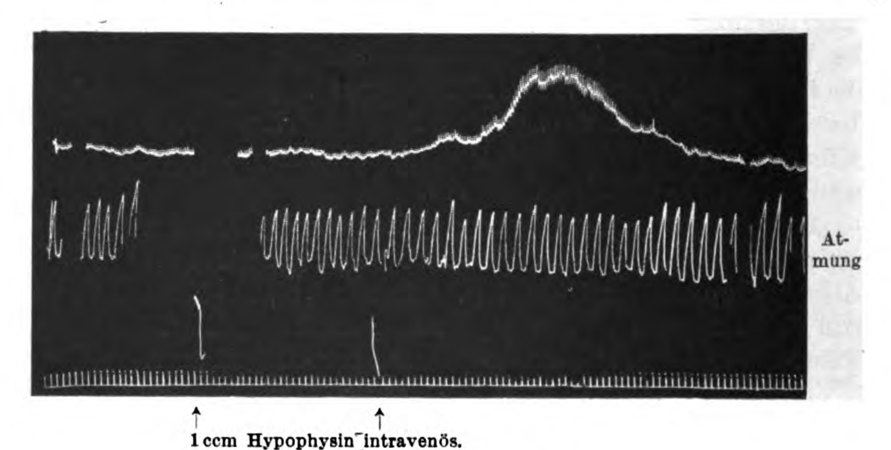
[1]) Zeitschr. f. klin. Med. 87, 225. 1919.

[2]) Der Einstich in die Vene ist auf den Kurven nicht markiert, da er vor Beginn der Schreibung erfolgte.

[3]) Allgemeine Kurvenerklärung. Sämtliche Kurven sind bei gleicher Ganggeschwindigkeit des Kymographions aufgenommen. — Von links nach rechts zu lesen. Die 1. Marke bezeichnet bei den intravenösen Injektionen den Beginn, die 2. das Ende der Einspritzung; bei den intramuskulären Injektionen entsprechend Einstich der Spritze bzw. Entleerung.

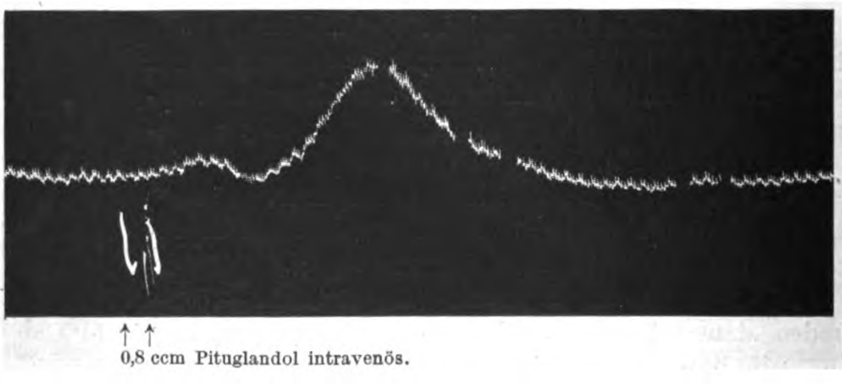
weniger steil an, blieb dann kurze Zeit auf der Höhe und sank dann mehr oder minder rasch bis auf das Anfangsniveau (Abb. 2 und 3). In einigen Fällen sank die Kurve noch unter ihre Ausgangshöhe (Abb. 4 und 5).

Mehrmals wurde während der Versuchsdauer das ursprüngliche Kurvenniveau nicht wieder erreicht, oder die Kurve stieg, nachdem sie abgesunken war, von neuem an (Beispiele geben Abb. 6 und 7).



1 ccm Hypophysin intravenös.

Abb. 2. 26 jähr. Mann. Cystitis.



0,8 ccm Pituglandol intravenös.

Abb. 3. 26 jähr. Mann. Cystitis.

Anstieg und Abfall erfolgten sehr verschieden rasch. Nicht selten trat vor der Hauptsteigerung eine kleine positive Zacke auf (vgl. z. B. Abb. 3, 4). In einigen Kurven ist sehr deutlich eine anfängliche Tachykardie mit Vergrößerung der Pulsamplitude (s. Abb. 8) und zuweilen eine nachfolgende Bradykardie erkennbar.

Vergleicht man die vorstehend geschilderten Änderungen der

plethysmographischen Kurve nach Injektion von Hypophysenextrakten mit den Adrenalinkurven, so findet man Ähnlichkeiten, aber auch wesentliche Unterschiede.

Adrenalin wie Hypophysenextrakte haben insofern die gleiche Wirkung auf das Plethysmogramm, als nach Injektion beider Gefäßmittel das Armvolumen vorübergehend zunimmt.

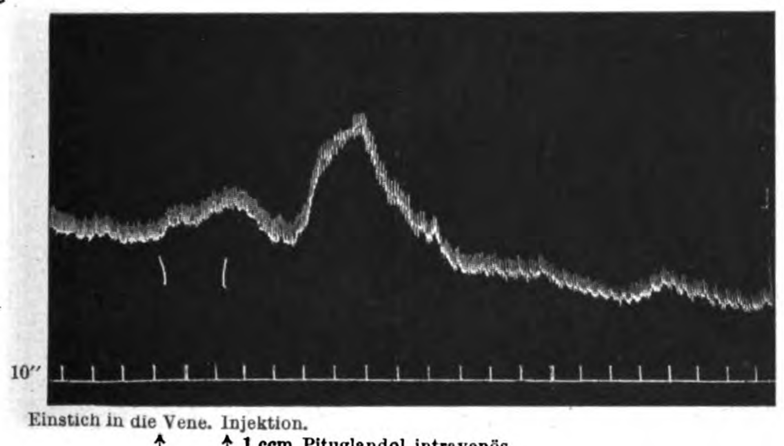


Abb. 4. 20 jähr. Mann. Nephrolithiasis.

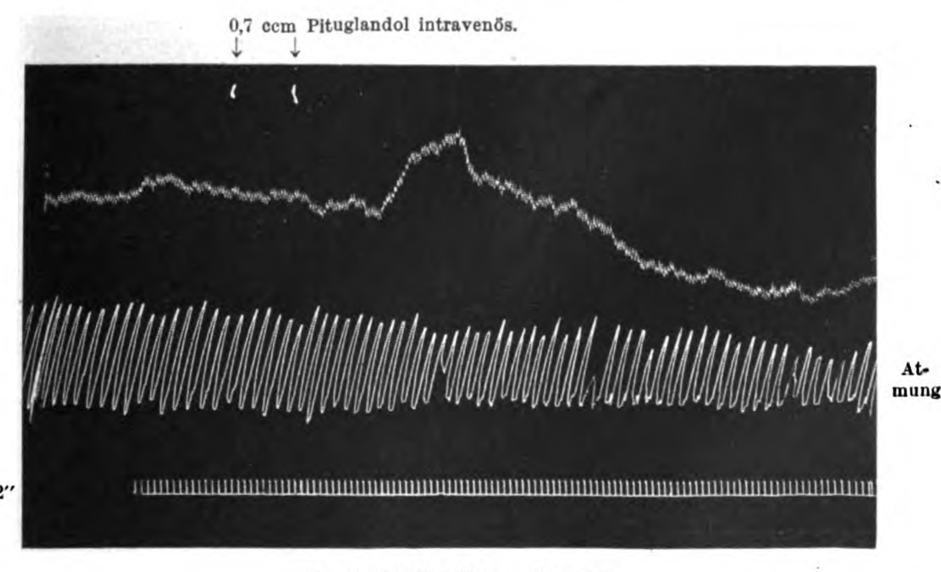
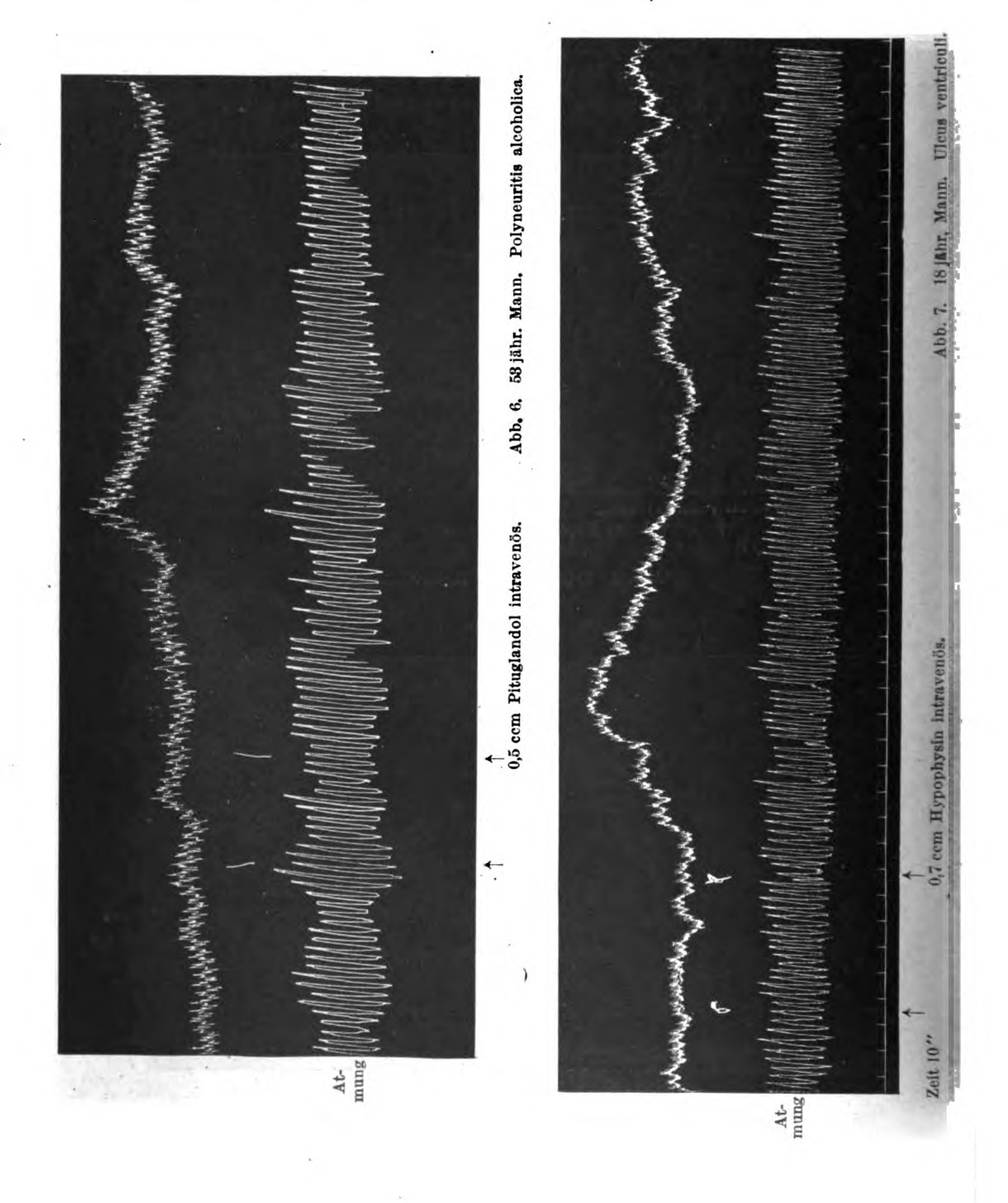


Abb. 5. 36 jähr. Mann. Dyspepsie.

Das Pituglandol hat allerdings zuweilen selbst bei intravenöser Applikation einen sehr viel geringeren Ein-





0,5 ccm Pituglandol intravenös. Abb. 6. 53 jähr. Mann. Polyneuritis alcoholica.

0,7 ccm Hypophysin intravenös. Abb. 7. 18 jähr. Mann. Ulcus ventriculi.

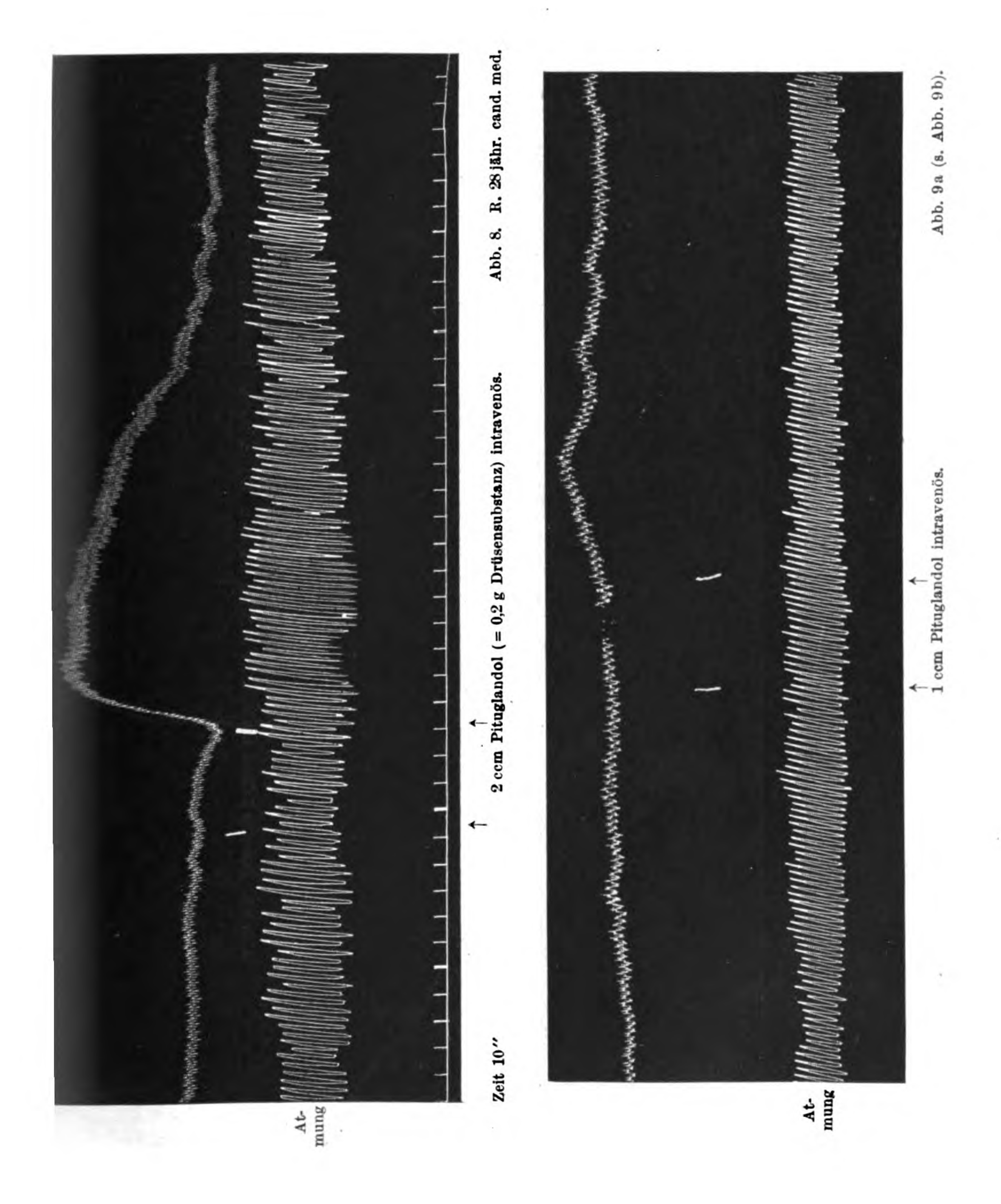


Abb. 8. R. 28jähr. cand. med.
2 ccm Pituglandol (= 0,2 g Drüsensubstanz) intravenös.

Abb. 9a (s. Abb. 9b).
1 ccm Pituglandol intravenös.

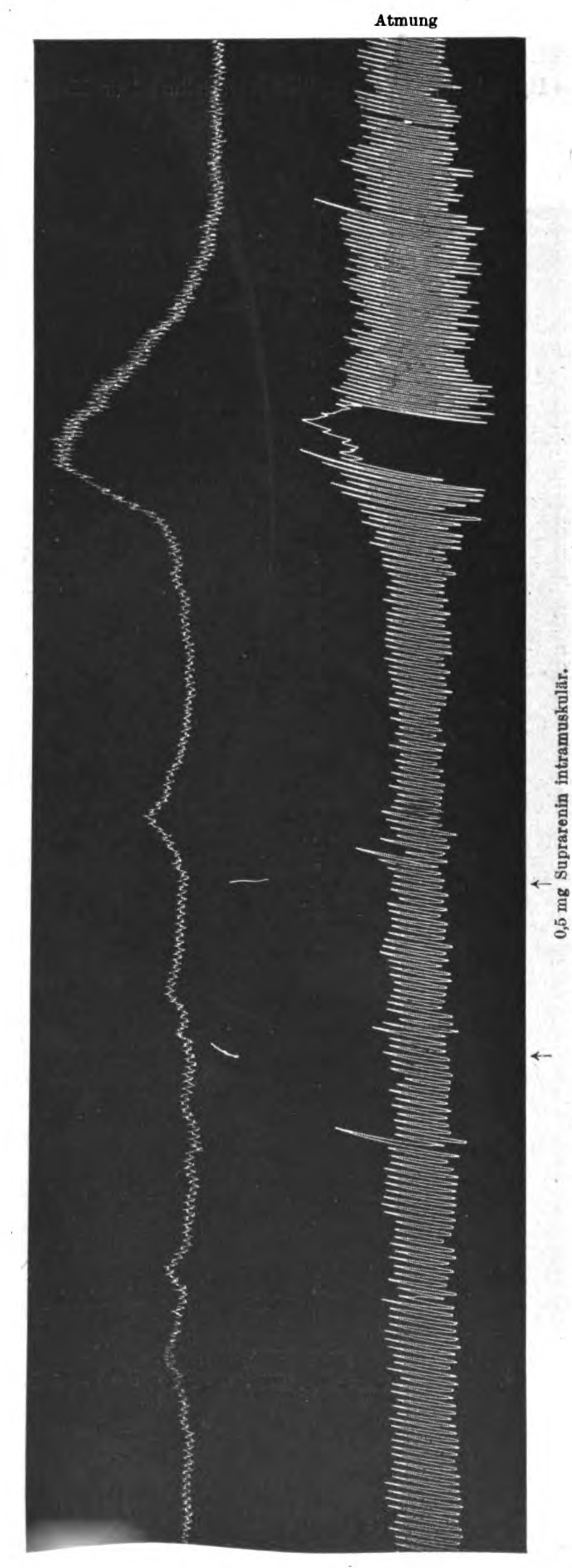
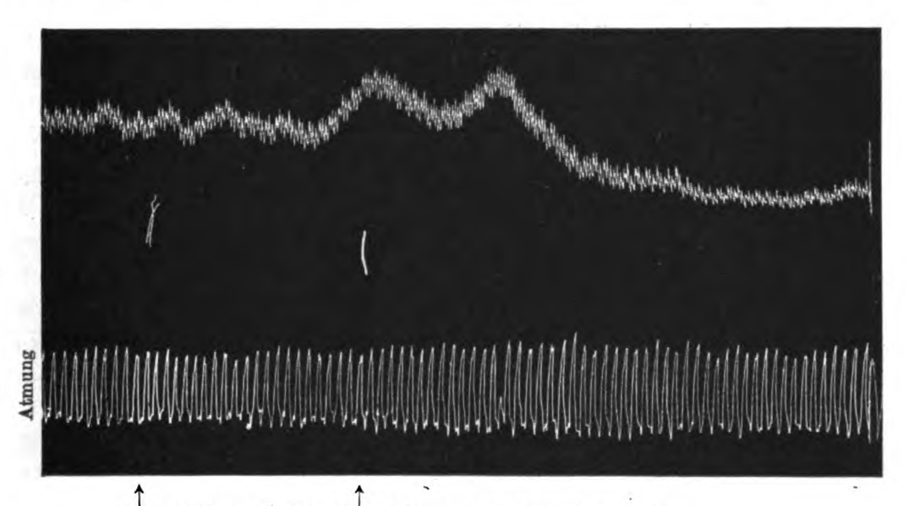


Abb. 9b. Derselbe Patient wie Abb. 9a 40 Minuten später. 17jähr. Mann. Ulcus ventriculi?

fluß auf die Kurve als das Adrenalin bei intramuskulärer (vgl. Abb. 9a u. b). Die Kurven 9a u. b zeigen diese Verhältnisse deutlich: 1 ccm Pituglandol (intravenös!) gibt bei demselben Patienten einen sehr kleinen, 0,5 mg Suprarenin (intramuskulär!) einen großen Ausschlag.

Die obenerwähnte Tachykardie mit Vergrößerung der Pulsamplitude ist auch in der Adrenalinkurve erkennbar; dort fehlt aber immer die nach Hypophysenextraktinjektion häufige Bradykardie.

Die Dauer der Wirkung auf die Volumkurve ist bei den Hypophysenextrakten entschieden weniger flüchtig als beim Adrenalin.



Hypophysin + physiol. Kochsalzlösung. āā 1 ccm intravenös.

Abb. 10. 26 jähr. Mann. Ulcus ventriculi?

Eine weitere Eigentümlichkeit der Pituglandol- und Hypophysinkurven scheint die schon erwähnte vorschlagähnliche Welle zu sein, die man z. B. gut in Abb. 3 sieht. Wenige Sekunden nach der Injektion erhebt sich die Kurve ein wenig, fällt dann aber wieder ab, und dann erst setzt der starke Anstieg ein. Ist auch die erste Schwankung relativ groß, so kann eine ausgesprochen zweigipflige Kurve wie Abb. 10 resultieren.

Auffallend gering war die Zunahme des Armvolumens bei einem Kranken mit Herzblock und Arteriosklerose der Bauchgefäße (Abb. 11).

Die Atmung, die bei starker Suprareninwirkung vertieft werden kann, (s. Abb. 9b) bleibt gewöhnlich nach Hypophysin- oder Pituglandolinjektion ganz unverändert. Selten kam es zu einer geringfügigen Beschleunigung der Frequenz. Bei höherer Dosierung



(5—10 ccm Hypophysin intravenös!) fand Leschke[1]) periodischen Atemstillstand.

Die hämodynamischen Beziehungen der beschriebenen Volumkurven zum Gesamtkreislauf sind nicht leicht zu übersehen.

Bezüglich der Deutung von Volumkurven überhaupt kann ich mich auf meine früher gemachten Ausführungen beziehen: Ein Anstieg der plethysmographischen Kurve wird sowohl erfolgen, wenn der Blutabfluß aus der Extremität behindert, wie, wenn die zufließende Blutmenge bei konstantem Abfluß vermehrt ist, oder wenn beide Faktoren gleichsinnig wirken. Rasche und erhebliche Schwankungen des Plethysmogramms dürfen keineswegs lediglich auf Änderungen im arteriellen Stromgebiet zurückgeführt werden, auch das Verhalten der Venen nach der Adrenalininjektion kann das Plethysmogramm



Abb. 11. 60 jähr. Mann. Arteriosklerose. Herzblock. Dyspragia intestinalis.

beeinflussen. Dieser Faktor, den ich damals beim Adrenalin nicht als sehr erheblich eingeschätzt hatte, scheint mir nach den jetzt vorliegenden Ergebnissen der Venendruckmessung[2]) doch unter Umständen recht wesentlich ins Gewicht fallen zu können. Jedenfalls dürfen auch bei der Deutung der Hypophysenextraktkurven die Ergebnisse der Bestimmung des venösen Drucks nicht unberücksichtigt bleiben.

Die Venendruckmessung gab nun allerdings wesentlich andere Resultate als nach Adrenalininjektion[3]), der Venendruck sinkt nach der Injektion der Hypophysenpräparate ab, ganz selten steigt er, aber auch dann nicht nennenswert. Damit entfällt die beim Adrenalin immerhin diskutable Möglichkeit, daß der Anstieg der Volumkurve auf

---

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. 87, 225. 1919.

[2]) Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. 10, 333, 1920.

[3]) l. c.

Abflußbehinderung aus dem venösen System beruhen könnte.

Die Veränderungen der plethysmographischen Kurve nach Injektion von Hypophysenextrakt in entsprechender Weise zu deuten wie die ihr ähnliche Adrenalinkurve, liegt nahe. Die Wirkung des Adrenalins auf das Armvolumen wurde angesehen als bedingt durch das Überwiegen der Splanchnikusgefäße, die einen Teil ihres Bluts in die peripheren Gefäße hinüberdrängen und sie so dilatieren. Mit einer solchen Auffassung stände beim Hypophysin das Verhalten des Venendrucks, der nicht wie beim Adrenalin parallel zur Volumkurve ansteigt, sondern absinkt, nicht ganz im Einklang. Die verschiedenen möglichen Ursachen dieses Absinkens sind in einer anderen Mitteilung[1]) erörtert; als wahrscheinlichste kommt die stärkere Ausschöpfung der peripheren Venen in Betracht.

Nach den Ergebnissen der plethysmographischen Untersuchungen wäre schließlich auch zu erwägen, ob die Differenzen zwischen Venendruck und Volumkurve nach Adrenalin- und Hypophysenextraktinjektion in Beziehung zu den verschiedenen Angriffspunkten dieser Substanzen zu bringen wären. Der Angriffspunkt des Adrenalins und der Hypophysenextrakte ist sicher nicht der gleiche. Adrenalin greift an der Myoneuraljunktion, also jedenfalls einer peripheren Nervenendigung an, Hypophysin wahrscheinlich an der Gefäßmuskulatur selbst[2]). Daß bei der ungleich stärkeren Entwicklung der Muskularis der Arterien diese mehr „Angriffsflächen" bieten als die Venen, ist anzunehmen.

Man könnte deshalb die Armvolumkurve nach Injektion von Hypophysenextrakten etwa in folgender Weise analysieren:

Das Hypophysin (Pituglandol) wirkt beim Menschen zunächst auf die Gefäße des Splanchnikusgebiets und zwar vorwiegend auf die muskelkräftigeren Arterien. Auch innerhalb dieser arteriellen Gefäße wird man wohl Empfindlichkeitsunterschiede annehmen müssen [s. Pal[3]), Cow[4])]. Durch Kontraktion von Teilen des Splanchnikusgebiets kommt es zu einer Verschiebung von Blut in die Peripherie, sekundärer Erweiterung der Hautmuskelgefäße und entsprechendem Anstieg der Armvolumenkurve.

Die Volumzunahme des Arms ist vom Venenstrom jedenfalls

[1]) Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. 10, 344, 1920.

[2]) Dagegen Fröhlich und Pick, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 74, 114. 1913.

[3]) Pal, Wien. med. Wochenschr. 1909, S. 137.

[4]) Cow, Journ. of physiol. 42, 125. 1911.



unabhängig, auf eine Abflußbehinderung kann sie nicht bezógen werden, da das Schlagvolumen augenscheinlich größer wird und sonst auch der Venendruck nach der Injektion ansteigen müßte, was nicht der Fall ist.

Diese Vorstellungen können natürlich nur den Wert eines hypothetischen Erklärungsversuchs haben; eine sichere Entscheidung scheint auch durch weitere Untersuchungen am Menschen kaum denkbar. Aufschluß kann man vom Tierversuch erwarten, über dessen Ergebnisse ich später berichten werde.

(Aus der Medizinischen Klinik, Kiel [Direktor Prof. Dr. Schittenhelm].)

Über Mikrocapillarbeobachtungen bei einem Fall von Raynaudscher Krankheit.

Von
Anny Halpert.

Mit 1 Tafel.

(Eingegangen am 27. Februar 1920.)

„Bei der großen Bedeutung der Capillaren für den Kreislauf wäre die Feststellung ihrer Funktionstüchtigkeit sehr erwünscht. Wir besitzen aber noch kein am Menschen anwendbares Verfahren."

Diese Worte finden sich in Rombergs Lehrbuch der Krankheiten des Herzens und der Gefäße. Auch andere Autoren haben immer wieder auf die Bedeutung der Capillaren hingewiesen, Tigerstedt nennt sie geradezu den wichtigsten Abschnitt, den Knotenpunkt des ganzen Gefäßsystems.

In den letzten Jahren ist nun von der Tübinger Klinik eine Methode ausgearbeitet worden, die diesen Knotenpunkt des Gefäßsystems einer direkten Beobachtung zugänglich macht. Es unterliegt keinem Zweifel, daß diese Methode eine wichtige Bereicherung unserer diagnostischen Hilfsmittel darstellt, und zwar nicht nur für die Erkrankungen der Kreislauforgane. Besonders die Krankheitszustände, denen, wie z. B. den vasomotorischen Neurosen, Störungen der Gefäßfunktion zugrunde liegen, lassen sichtbare Veränderungen der Capillaren erwarten. Im folgenden will ich eine Zusammenstellung der Resultate geben, die die Beobachtung eines Falles von Raynaudscher Krankheit mittels der Weissschen Methode der Mikrocapillarbeobachtungen ergeben hat.

Es handelt sich um eine 32jährige Patientin, die geistig etwas zurückgeblieben ist und auf Fragen und Aufforderungen nur sehr langsam und schwerfällig reagiert. Als Kind war sie gesund, nur hat sie immer viel gefroren, konnte im Winter nie recht warm werden. Seit ihrem 20. Jahr leidet sie an Gefühlsstörungen in den Händen: Kälte, Steifheit, Taubheit und stechenden Schmerzen, die später in geringerem Maße auch in den Füßen auftraten. Diese Erscheinungen kamen anfallsweise, dabei wurden die Hände dunkelblau, hinterher waren sie rot, heiß und schwitzten stark. Die Dauer der einzelnen Anfälle war sehr verschieden, von wenigen Minuten bis zu mehreren Stunden. Seit drei Jahren sind die Anfälle viel häufiger und heftiger geworden, so daß



Patientin nicht mehr arbeiten konnte. Auch der Schlaf war sehr gestört. Dazu kam häufiges Pelzigsein und Kribbeln in den Gliedern auch in der anfallsfreien Zeit. Im Sommer besserte sich der Zustand stets, um sich beim Eintritt der kalten Jahreszeit wieder erheblich zu verschlechtern.

Bei der Aufnahme in die Klinik boten die Hände der Patientin ein sehr charakteristisches Bild: Die Finger waren kolbig geschwollen und wurden dauernd in leichter Beugestellung gehalten, der kleine Finger beider Hände zeigte eine Contracturstellung. Die Haut war von eigentümlich trockener, gespannter, glänzender Beschaffenheit, Hautfalten ließen sich nicht aufheben. Die Finger, besonders die Endphalangen, zeigten mehrere kleine bis kleinste nekrotische Hautstellen, die nach Angabe der Patientin von Blasen herrührten, die nach einem Anfall unter heftigen Schmerzen entstanden waren. Ebenso waren einige ganz feine Narben nachweisbar. Sensibilität: Berührungs- und Schmerzempfindung waren in der anfallsfreien Zeit erhalten, während die Temperaturempfindungen auch im Intervall erheblich herabgesetzt waren.

Die beobachteten Anfälle, die zuerst sehr häufig, dann seltener auftraten, lassen keinen Zweifel, daß es sich wirklich um einen Fall von echter Raynaudscher Krankheit handelt. Sie zeigen den typischen Verlauf, wie ihn Cassirer und Oppenheim beschrieben haben.

1. Ein sehr kurzdauerndes Stadium der Syncope locale mit wachsartiger Blässe und Kälte der Hände. Diese Art des Beginns wird nicht immer beobachtet, sondern oft tritt sofort das

2. Stadium der Asphyxie locale auf. Die Hände sehen dabei blauviolett und gedunsen aus, dazwischen finden sich eingestreut kleine fleckige, rote Stellen, deren Temperatur merklich höher ist als die der eiskalten Umgebung. An diesen Stellen ist auch die Berührungsempfindung und das Erkennen von spitz und stumpf erhalten, während es sonst im Anfall aufgehoben ist. Die Dauer dieses Stadiums ist sehr verschieden, von wenigen Minuten bis zu mehreren Stunden.

Das 3. Stadium der Gangrän konnten wir in seinem ganzen Verlauf nie beobachten, sondern fanden nur bei der Aufnahme die obenerwähnten kleinen Nekrosestellen in der Haut. Die Röntgenplatten der Hände zeigten an keiner Stelle eine deutliche Nekrose der Knochen.

Die Patientin klagte mehrfach über vorübergehende Magenbeschwerden, und wir konnten zu einer Schmerzperiode eine Achylia gastrica nachweisen. Solche periodisch auftretenden Achylien bei Raynaudscher Krankheit sind von Friedmann beschrieben worden, ebenso intermittierend verstärkte Genitalblutungen, die auch bei unserer Patientin früher vorhanden waren. Diese Störungen weisen darauf hin, daß sehr wahrscheinlich auch andere Gefäßgebiete als nur die der Extremitäten von der Erkrankung betroffen sind, wenn diese auch dominierend im Vordergrund stehen.



Daß im Bilde der Raynaudschen Krankheit das Verhalten der Gefäße als der Erfolgsorgane der gestörten Vasomotorenfunktion eine Hauptrolle spielt, ist wohl von allen Autoren anerkannt, aber im einzelnen findet sich noch mancher Widerspruch.

Oppenheim und Cassirer nehmen als Ursache der charakteristischen Anfälle spastische Gefäßkrämpfe sowohl der Arterien als auch der Venen an. Virchow dagegen weist darauf hin, daß neben der spastischen Verengerung der Arterien eine Dilatation der Venen vorhanden sei. Unklarheit besteht auch noch darüber, wie sich die Gefäße im Intervall verhalten, und warum es so häufig nach seltenen und kurzdauernden Anfällen zur Nekrose kommt, während doch die Unterbindung größerer Arterien für längere Zeit ohne Nachteil vertragen wird. Zur Erklärung dieser Fragen hat Virchow eine „Opportunität zur Nekrose" angenommen, die lokaler Art sein soll und auf der ungenügenden arteriellen Ernährung der Akra auch im Intervall beruhe. Nach seiner Anschauung bereitet eine dauernde Tonusveränderung spastischer Art den Boden für eine Nekrose so günstig vor, daß nun bei plötzlich eintretendem völligen Verschluß die Schädigung eine viel schwerere und nachhaltigere ist, als sie sonst bei einem zeitweisen Abschluß der arteriellen Zufuhr sein würde. Andererseits ist es auffallend, daß bei schweren Fällen, die während vieler Jahre an häufig sich wiederholenden heftigen Anfällen leiden, es oft gar nicht zur Gangrän kommt oder doch nur zur Nekrose kleinster Hautpartien, Erscheinungen, wie sie auch unsere Patientin zeigt. Es liegt der Gedanke nahe, daß neben der Weite der Gefäße auch die Strömungsverhältnisse von maßgebendem Einfluß auf den Verlauf der Krankheit sind. Um der Lösung dieser Frage etwas näher zu kommen, wurden bei unserer Patientin häufige Mikrocapillarbeobachtungen sowohl im Intervall als auch während vieler leichter und schwerer Anfälle vorgenommen.

Mikrocapillarbeobachtungen.

Weiss und Jürgensen haben in ihren Arbeiten wiederholt das Bild beschrieben, das sich dem Auge bietet, wenn man das Nagelbett eines gesunden Menschen, mit Cedernöl betupft, unter das Mikroskop bringt und mit einer möglichst gleichmäßigen, starken Lichtquelle beleuchtet. Ebenso haben sie versucht, bestimmte Formen und Veränderungen an den Capillarschlingen als für einzelne Krankheiten charakteristisch hinzustellen. Wir sind nach Jürgensens Beispiel bei unseren Untersuchungen nach einem bestimmten Schema vorgegangen, um die Resultate der einzelnen Beobachtungen besser vergleichen zu können. Nach diesem Schema würde die Mikrocapillaruntersuchung bei einem Gesunden mittleren Alters etwa folgendes ergeben:



1. Zahl der im Gesichtsfeld auftauchenden Capillarschlingen: Durchschnittlich 15—25.

2. Form der Capillaren:

Die Schlingen sind untereinander von ungefähr gleicher Größe und zeigen zwei parallel verlaufende oder in Achtertouren gedrehte Schenkel. An der Verbindungs- und Umbiegungsstelle findet sich eine kleine Verdickung, die Jürgensen als „Schaltstück" bezeichnet hat. Die Schenkel zeigen vereinzelte Schlängelungen und Krümmungen, stärkere Verschlingungen und Knäuelformen haben Weiss und Jürgensen als charakteristisch für bestimmte Krankheitsbilder beschrieben. Der venöse Schenkel ist etwas dicker und länger als der arterielle, Anastomosen zwischen den verschiedenen Schlingen sind selten, kommen aber doch hin und wieder vor. Die Konturen sind glatt, selten findet sich eine Vorbuchtung oder Aussparung.

3. Blutströmung in den Capillaren.

Kontinuierlich. schnell, in allen Schlingen ziemlich gleichmäßig.

4. Pulsatorische Bewegungsvorgänge.

Normalerweise nicht vorhanden.

5. Farbe der Capillaren und des Untergrundes.

Gleichmäßig hellrote Schlingen auf rosagelblichem Grund.

6. Funktionsprüfung.

Unter Funktionsprüfung verstehen wir das Verhalten der Capillaren bei einer Änderung der Umlaufsgeschwindigkeit des Blutes oder auf die Einwirkung eines lokalen Reizes hin.

a) Um während einer Beobachtung veränderte Bedingungen für den Blutumlauf zu erreichen, stellen wir mit unsern Patienten den Valsalvaschen Versuch an: Pressenlassen bei geschlossener Glottis nach tiefem Luftholen. Durch Kleinerwerden des Herzens und Erhöhung des Blutdrucks kommt bei starkem Pressen auch eine sichtbare Veränderung in den Capillaren zustande: Bei Gesunden beobachtet man meist ein Schnellerwerden der Strömung und Einschießen von Blut in leergelaufene Schlingen, selten eine primäre kurzdauernde Verlangsamung der Strömung, manchmal mit Körnelung. Über diesen Versuch wird Herr Dr. Bürger, der ihn zuerst in die Capillarbeobachtung eingeführt hat, noch an anderer Stelle berichten.

b) Als lokalen Reiz auf die Capillaren habe ich die Einwirkung von Wärme und Kälte angewendet. Beim Normalen ist der Einfluß des Temperaturwechsels auf das Verhalten der Capillaren außerordentlich deutlich, wie auch schon Weiss erwähnt. Nach einem heißen Handbad sind die Schlingen etwas weiter als vorher, die Strömung ist beschleunigt. Nach einem kalten Handbad dagegen sind die Capillaren enger, die Strömung ist verlangsamt und kann körnig werden; durch Anspritzen mit Chloräthyl kann man diese Erscheinungen stark steigern. Dieselbe Wirkung



erhält man, wenn man den Temperaturreiz etwas entfernt von dem untersuchten Nagelfalz einwirken läßt, z. B. an der Basis der Grundphalanx oder an der Beugeseite des Fingers. Unsere „Funktionsprüfungen" sind also etwas Grundverschiedenes von dem, was Weiss als „Suffizienzprüfung des Kreislaufs" beschrieben hat. Wir wollen durch unsere Versuche feststellen, ob an den Capillaren selbst sichtbare Veränderungen auftreten.

Die Technik der Untersuchung war bei unserem Falle nicht ganz leicht, da neben der Raynaudschen Krankheit eine ausgesprochene Sklerodermie vorhanden war. Die Haut der Patientin zeigte gerade am Nagelfalz eine solche Dicke und Sprödigkeit infolge der Ernährungsstörungen, daß sie durch einfaches Betupfen mit Cedernöl nicht transparent zu machen war. Es blieb nichts anderes übrig, als mit einem scharfen Messer mit ganz flachen Schnitten die obersten, hornartig verdickten Schichten der Epidermis abzutragen. Dabei durfte man nicht zu tief kommen, um die feinen Capillarschlingen nicht zu zerstören. Nahm man zu wenig fort, dann blieb das Bild unscharf und verschwommen. Es gelang aber schließlich doch, nach längerer Vorbereitung der Hände scharfe Mikrocapillarbilder einzustellen. Durch die heißen Bäder quollen dann aber die obersten Hautschichten so stark auf, daß erst durch Alkoholbäder der Finger wieder eine Schrumpfung erzielt und eine weitere Beobachtung der Capillaren ermöglicht wurde[1]).

Diese Vorbereitungen stehen in striktem Gegensatz zu den Vorschriften, die Weiss und Jürgensen als Grundbedingungen für eine gute Mikrocapillarbeobachtung geben und die auch wir bei allen unseren übrigen Untersuchungen befolgt haben. Dabei kommt es hauptsächlich darauf an, die Haut am Nagelfalz ganz unbehindert über den Nagel wachsen zu lassen. Bei diesem Fall von Raynaudscher Krankheit aber war infolge der stark verdickten Haut eine Mikrocapillarbeobachtung ohne die erwähnte Abtragung der obersten Hautschichten völlig unmöglich.

Beobachtungen im Intervall.

Bei den Capillarbeobachtungen, die bei unserer Patientin im Intervall zwischen den einzelnen Anfällen vorgenommen wurden, fiel die ungewöhnliche Mannigfaltigkeit der einzelnen Formen und das außerordentlich wechselnde Bild auf, das besonders die Strömungsverhältnisse zu verschiedenen Zeiten boten.

1. Die Zahl der im Gesichtsfeld auftauchenden Capillarschlingen erschien im Vergleich zur Norm sehr wechselnd in den verschiedenen Gesichtsfeldern, sie schwankte zwischen 8 und 20.

2. Die Form der Capillaren: Ein großer Teil der Capillaren zeigt in Form und Größe etwa normale Verhältnisse, nur fallen an ihnen die

[1]) Eine einmalige derartige Vorbereitung genügte und brauchte während der sich über Monate erstreckenden Untersuchungen nicht wiederholt werden.



sehr zahlreichen Verschlingungen, zum Teil Knäuelbildungen, auf, die sich besonders in der Gegend der Schaltstücke befinden. Letztere erscheinen manchmal in die Länge gezogen und dann aufgeknäult. Daneben fallen noch zwei von der Norm abweichende Formen von Capillarschlingen auf. Einmal sehr schmale, besonders im arteriellen Schenkel fast fadenförmig ausgezogene Capillaren, deren Konturen zeitweise ganz verschwinden. Dann aber als auffallendster Befund große, plumpe Schlingen, die zum Teil einzeln, zum Teil in Gruppen angeordnet sind, wenig Schlängelung zeigen, aber vereinzelt in Achtertouren gedreht sind. Das Kaliber dieser Schlingen beträgt etwa das 3—5fache der Norm, daher heben sie sich sehr eindrucksvoll von ihrer Umgebung ab. Der Dickenunterschied zwischen arteriellem und venösem Schenkel ist bei fast allen diesen Riesenschlingen sehr gering, dagegen erscheint das Schaltstück auffallend breit und dick, teilweise auch in die Länge gezogen. Die Konturen sind glatt. Die schmalen Capillaren stehen mit den dicken, plumpen Schlingen in keiner Anastomosenverbindung.

Ähnlich erweiterte und vergrößerte Capillarschlingen haben wir bei schweren dekompensierten Vitien gefunden, wenn auch nicht ganz so auffallend wie hier. Der Unterschied besteht darin, daß bei Dekompensierten fast alle Schlingen gestaut sind, und zwar so, daß die Erweiterung hauptsächlich den venösen Schenkel betrifft. Ein Nebeneinander von Riesenschlingen und fadenförmig dünnen Capillaren haben wir dagegen außer bei diesem Fall von Raynaudscher Krankheit noch kaum gesehen.

3. Die Blutströmung zeigt erhebliche Differenzen sowohl zu verschiedenen Beobachtungszeiten als auch im Laufe einer Untersuchung an den verschiedenen Fingern, ja sogar bei benachbarten Schlingen desselben Fingers. Stets ist sie gegen die Norm stark verlangsamt, in den schmalen Capillaren deutlich körnig mit kleinen Lücken (= zylindrisch). An den dicken Schlingen ist sehr häufig völlige Stase zu beobachten, die nicht wie die vorübergehende Stase bei Gesunden mit plötzlicher Entleerung der Schlingen und schnellem Wiedereinschießen des Blutes aus dem arteriellen Schenkel her abwechselt, sondern lange Zeit unverändert anhält, bis dann wieder ein langsames Vorwärtsschieben der Blutsäule für kurze Zeit einsetzt. Ein ähnliches Bild beobachtet man wieder bei Stauungszuständen venöser Art. Andere dieser unförmigen Schlingen zeigen dauernd ein langsames wurmförmiges Vorwärtsschieben der Blutsäule mit leichten Veränderungen der Konturen.

4. Pulsatorische Bewegungen waren niemals festzustellen.

5. Die Farbe ist ziemlich normal auf rosagelblichem Grund.

6. Funktionsprüfung: a) Valsalvascher Versuch: Die Strömung bleibt fast unverändert. Einige Male wurde ein plötzliches Einschießen von Blut in eine vorher fast leere, kaum sichtbare, fadenförmig



dünne Capillare beobachtet, einige Male kam in vereinzelten Schlingen mit sehr langsamer körniger Strömung für einige Sekunden bis Minuten eine schnellere, kontinuierliche Strömung in Gang.

b) Über das Verhalten der Gefäßreflexe bei Einwirkung von Temperaturreizen will ich unten ausführlicher berichten.

Beobachtungen im Anfall.

Während eines typischen Anfalls verändert sich das Mikrocapillarbild in auffallender Weise, und zwar scheint die Stärke der Veränderungen ungefähr parallel zu gehen der Intensität der Erscheinungen, die durch das makroskopische Aussehen der Hände im Anfall und durch das subjektive Befinden der Patientin gegeben sind. Je dunkler das Blauviolett der Hände, je heftiger das Kälte- und Schmerzgefühl, desto abweichender zeigt sich auch das Mikrocapillarbild von den Verhältnissen im Intervall.

1. Die Zahl der sichtbaren Capillarschlingen im Gesichtsfeld schien stets unverändert zu sein.

2. Die Form und Größe der schmalen und stark verschlungenen Schlingen ist wenig verändert, bei einzelnen erscheint der arterielle Schenkel noch etwas dünner als sonst. Dagegen ist bei den Riesenschlingen eine Volumszunahme sehr deutlich zu erkennen, und zwar betrifft sie hauptsächlich den venösen Schenkel und das an sich schon sehr dicke Schaltstück. Es erscheint besonders prall gefüllt, zeitweise sitzt es den beiden Capillarschenkeln wie eine Haube auf. Das auffallendste aber ist die sehr deutliche und mannigfaltige Konturenveränderung an diesen Riesenschlingen. Es bilden sich einzelne Ausbuchtungen und Vorbuckelungen der Capillarwand, die wieder am häufigsten an den Schaltstücken und am Anfangsteil der venösen Schenkel lokalisiert sind. Sitzen sie zu mehreren an einer Schlinge, so können groteske Formen zustande kommen. Diese Formveränderungen sind aber nur bei sehr heftigen Anfällen deutlich sichtbar, im leichten Anfall erscheinen die Konturen nur etwas verzerrt.

3. Auch die Blutströmung ist von der Heftigkeit des Anfalls abhängig.

Im schweren Anfall zeigen fast alle Schlingen Stase, nur in einzelnen schmalen Capillaren besteht noch eine sehr träge, körnige, ruckweise Strömung, die Blutsäule ist diskontinuierlich mit größeren Lücken. Die Zahl der Schlingen mit Strömung beträgt in einem Gesichtsfeld durchschnittlich 1—2, ganz vereinzelt wurden auch 3—4 beobachtet.

Diejenigen Riesenschlingen, an denen sich die Vorbuckelungen der Capillarwand zeigen, bieten eine Vorwärtsbewegung des Blutes dar, die man kaum noch mit dem Worte „Strömung“ bezeichnen kann. Konturenveränderungen durch Vorbuchtungen kommen auch sonst,



wenn auch selten, zur Beobachtung, man sieht aber deutlich, daß sie durch die Blutströmung veranlaßt sind, indem sich kleine Klumpen roter Blutkörperchen nur mühsam durch das enge Capillarrohr vorwärts schieben. Daher verschwinden sie auch schnell wieder, wenn die Strömung einigermaßen intakt ist. Bei unserem Fall aber blieben einige Male solche Vorbuckelungen minutenlang infolge der Stase bestehen, mehrmals auch zeigten sich äußerst langsame Vorwärtsbewegungen dieser Blutklümpchen, während in den benachbarten Schlingen Stase bestand. In der abgebildeten Schwarz-Weiß-Zeichnung ist ein solcher Vorgang während eines heftigen Anfalls wiedergegeben. Es dauerte 5—7 Minuten, bis sich ein solcher Bluthaufen durch die kurze Schlinge hindurchgeschoben hatte, dabei waren die Zwischenräume zwischen den einzelnen Klümpchen, die wie abgeschnürt erschienen, entweder ganz leer oder zeigten eine sehr geringe Blutfüllung. Man hatte den Eindruck, als ob sie durch eine äußerst langsame peristaltische Bewegung vorwärts geschoben wurden, oder als ob ihnen eine sich sehr langsam lösende spastische Zusammenziehung des Gefäßes vorausging. Diese merkwürdige Erscheinung konnte nur bei einzelnen, besonders schweren Anfällen beobachtet werden.

In leichteren Anfällen besteht Stase nur in der Mehrzahl der dicken Schlingen. Einzelne von ihnen, z. B. die abgebildete Kneifzangenform, zeigten bei mehrmaliger Beobachtung ein langsames Sichvorschieben des Blutes mit teilweiser Körnelung und mannigfach wechselnder Konturveränderung, aber ohne die obenerwähnten Abschnürungen. Dabei erfolgte die Vorwärtsbewegung langsam, körnig fließend oder auch ruckweise, aber bedeutend schneller als bei den vorhin beschriebenen anscheinend durch Spasmen mit folgender sehr starker Erschlaffung bedingten Bewegungen. Die schmalen Capillaren zeigten stark verlangsamte, ausgesprochen körnige Strömung.

4. Die Farbe sowohl des Untergrundes als auch der Capillaren ist im Anfall gegen die Norm ganz erheblich verändert. Der Untergrund ist blasser als sonst. Die dicken Schlingen sind je nach der Heftigkeit des Anfalls kirschrot, blaurot bis blauviolett gefärbt, die Farbe ähnelt sehr dem Aussehen, das die Hände im Anfall bei einfacher Betrachtung zeigen. Die schmalen Capillaren sind im großen und ganzen ähnlich gefärbt, einige wenige jedoch sehen fast normal rot aus. Das sind die Capillaren, in denen noch ein Rest von Strömung besteht. Je schwerer der Anfall, desto weniger sind es, die durch ihre Röte sehr auffallend von dem dunklen Blaurot der übrigen Capillaren abstechen.

5. Der Valsalvasche Versuch brachte während eines Anfalls keine deutliche Veränderung der Strömung hervor. Dagegen wurde mehrmals beobachtet, daß irgendeine deutlich blau gefärbte Schlinge während des Pressens ihre Farbe veränderte und eine rötliche Tönung annahm.



Bei den häufig wiederholten Untersuchungen wurden nach Möglichkeit immer wieder dieselben Schlingen aufgesucht, um auf diese Weise einen Vergleich zwischen den verschiedenen Veränderungen im Intervall, im leichten und im schweren Anfall zu ermöglichen. Da die Anordnung und Lage der einzelnen Schlingen zueinander ja stets gleich bleibt, ist das Aufsuchen besonders der großen Schlingengruppen nicht schwer. Auffallend war es nun, daß, wenn auch leichtere Konturveränderungen sich im Intervall häufiger beobachten ließen als normalerweise, doch die stärkeren Vorbuchtungen und Ausbuckelungen der Capillarwand nur im Anfall zu sehen waren. Bei einem schweren Anfall wurde einmal eine fast hornartige Vorstülpung an dem Schaltstück einer dicken Schlinge beobachtet. Diese offenbare Schlaffheit der Capillarwandung ist sehr wahrscheinlich abhängig von einer Störung der Innervation der Gefäße.

Die Raynaudsche Krankheit wird allgemein als eine zentrale vasomotorisch-trophische Neurose aufgefaßt. Schon Raynaud sagt in seiner 1862 erschienenen Arbeit „de l'asphyxie locale et de la gangrène symétrique des extrémités", daß die Ursache der typischen Anfälle in einer fehlerhaften Innervation der Capillargefäße zu suchen sei. Von Strauß wurde die Krankheit geradezu als „angiospastische Gangrän" bezeichnet. Cassirer nimmt an, daß sich die vasomotorischen Zentren und Bahnen, und zwar besonders die vasokonstriktorischen, in einem Zustand erhöhter Reizbarkeit befinden, und daß die Ursache der lokalen Asphyxie in einem Venenkrampf zu suchen sei. Durch die Versperrung des Lumens der Venen ist der venöse Rückfluß gehindert bis aufgehoben. Daneben bestehe wahrscheinlich ein Kontraktionszustand im Bereiche der kleinen Arterien und vielleicht auch der Capillaren. Virchow dagegen spricht von einer Dilatation der Venen. Durch die direkte Capillarbeobachtung wird nun bewiesen, daß zum mindesten ein Teil der Capillaren eine sehr erhebliche Erweiterung zeigt, die sowohl im Anfall als auch im Intervall vorhanden ist. Die Ausdehnung der Schlingen ist wohl ebenso wie die Anomalien der Strömung — Verlangsamung bis zur völligen, anhaltenden Stase im Anfall — auf eine Stauung infolge behinderten Abflusses zurückzuführen.

Die beobachteten eigentümlichen Formveränderungen (s. d. Schwarz-Weißzeichnung) suchte ich vorhin durch peristaltische Bewegungen zu erklären. Ähnliche makroskopische Beobachtungen haben schon einige ältere Untersucher gemacht, wie Barlow, Weiss und Monro, und haben sie ebenfalls durch die Annahme einer Peristaltik zu erklären versucht. So spricht z. B. Monro davon, daß eine Kontraktionswelle die peripheren Gefäße, Arteriolen, Capillaren und kleinen Venen, entlang ziehe.

Warum bei unserer Patientin bisher noch keine größere Gangrän



eingetreten ist, obwohl die ersten Anfälle schon vor 12 Jahren auftraten und bis zu ihrer Aufnahme ständig an Häufigkeit und Heftigkeit zugenommen hatten, erklärt sich vielleicht daraus, daß auch im schweren Anfall einige Capillarschlingen noch eine, wenn auch geringe Strömung und zugleich eine rote Färbung zeigen. Diese geringe Blutversorgung des Gewebes im Anfall scheint doch ausreichend genug zu sein, um eine dauernde Schädigung zu verhindern.

Besonders interessante Ergebnisse ergab die Funktionsprüfung mittels Wärme- und Kälteeinwirkung über das Verhalten der Gefäßreflexe. Auch darüber ist schon einiges in der Literatur bekannt. Krehl hebt in seiner pathologischen Physiologie hervor, daß die Gefäßreflexe bei der Raynaudschen Krankheit erhebliche Beeinträchtigungen erfahren haben. Eine ganze Reihe von Autoren haben plethysmographische Untersuchungen bei Raynaud-Kranken angestellt und sind dabei zum Teil zu widersprechenden Resultaten gelangt.

Castellino und Cardi, Phleps und O. Müller beobachteten im Anfalle völlige Reaktionslosigkeit, besonders auf Temperaturreize.

Curschmann und Stursberg fanden ein sehr wechselndes Verhalten und geben als besonders bemerkenswert an, im Anfall bei einzelnen Fällen das Auftreten von pathologischen paradoxen Reflexen, z. B. Kontraktion der Gefäße bei Applikation von Wärme, beobachtet zu haben. Am eingehendsten sind die plethysmographischen Untersuchungen wohl von Simons angestellt worden, dessen Beobachtungen der einzelnen Fälle sich über viele Monate erstrecken. Er fand auch außerhalb des Anfalls erhebliche Anomalien der Gefäßreflexe, ein völliges Fehlen derselben war aber stets nur zeitweise, nie dauernd vorhanden. Er kommt also, ebenso wie Cassirer, zu dem Schluß, daß nur eine funktionelle Schwäche der vasomotorischen Zentren, ein Schwanken der Reflexe vorhanden sei. Ein solches Schwanken konnten auch wir bei unserer Patientin zu verschiedenen Untersuchungszeiten feststellen, stets waren die Ausschläge sehr gering, fehlten zum Teil völlig.

Daneben habe ich aber bei unserer Patientin noch eine direkte Beobachtung der Capillaren unter dem Mikroskop während des Einwirkens der Temperaturreize vorgenommen, also das, was ich in unserem Untersuchungsschema als „Funktionsprüfung" bezeichnet habe. Es fanden sich die Reaktionen auf Wärme und Kälte zwar erheblich verringert und verlangsamt, aber doch nicht völlig aufgehoben. Dabei wurde die Weite der Capillarschlingen sehr viel weniger durch den Temperaturreiz beeinflußt als die Strömung. Die Konturen der einzelnen Schlingen veränderten sich unter der Beobachtung oft sehr erheblich, und zwar erschien die Form abhängig von der Art und der Schnelligkeit der Strömung: schmaler bei schneller Strömung, breiter bei langsamem Fließen oder bei Stase.

Nach einem heißen Handbad oder Schwitzenlassen im Heißluftkasten war eine Erweiterung der Capillaren nicht festzustellen, zeitweise schienen sie erheblich enger geworden zu sein. Die Konturen waren unregelmäßiger als vorher. In allen Schlingen war eine deutliche Beschleunigung der Strömung wahrzunehmen, die manchmal recht bedeutend war (kontinuierlich, etwas körnig). In fast allen Schlingen, die vorher Stase gezeigt hatten, kam eine deutliche Strömung in Gang. Diese Reaktion erreichte nach einigen Sekunden bis Minuten ihren Höhepunkt.

Die Reaktion auf Kälte war nicht so deutlich und anscheinend sehr abhängig von der Intensität der einwirkenden Kälte, sie schien auch bei verschiedenen Versuchen nicht jedesmal gleich stark einzutreten. Nach einem gewöhnlichen eiskalten Handbad war eine Formveränderung der Schlingen nicht festzustellen, auf Einwirkung von Chloräthyl trat eine Verengerung der meisten Capillaren ein. Bei längerer Einwirkung der Kälte schienen dagegen die Gefäße sich wieder zu erweitern. Die Strömung wurde auf den Kältereiz stets langsamer als vorher bis zur völligen Stase. Nur einige Male, als bei Beginn des Versuches die Hände an sich schon sehr kalt waren, trat am Anfang eine ganz kurzdauernde, langsame, körnige Strömung in einigen Capillaren auf. Durch den Kältereiz wurde bei unserer Patientin kein Anfall ausgelöst, im Gegensatz zu den Beobachtungen, über die Lippmann u. a. berichtet haben. Das Eiswasser wurde von der Patientin nicht als besonders kalt empfunden. Dagegen trat sehr schnell ein typischer Anfall auf mit intensiven Schmerzen, wenn mittels der Recklinghausenschen Manschette die arterielle Blutzufuhr abgesperrt wurde. Aus diesem Grunde konnten wir die Suffizienzprüfung nach Weiß nicht vornehmen. Bei venöser Stauung trat ebenfalls eine Blaufärbung der Hände mit fleckigen roten Inseln auf, es fehlten aber die intensive Kälte und die heftigen Schmerzen. Parästhesien stellten sich jedoch nach kurzer Zeit ein.

Die Beurteilung der Gefäßreflexe ist an sich sehr schwierig, da un zweifelhaft psychische Erregungen eine sehr große Rolle spielen. Besonders, wenn die Patientin Angst zeigte oder Schmerz äußerte, konnte ein Versuch ganz anders ausfallen als die anderen Versuche gleicher Art. Wir erhielten den Eindruck, als ob bei irgendwelcher psychischen Erregung eine Verengerung der Capillaren und eine Verlangsamung der Strömung zur Stase auftrat.

Die Feststellung der Gefäßreaktion auf lokale Temperaturreize erscheint mit Hinsicht auf die einzuleitenden therapeutischen Maßnahmen nicht ganz unwichtig zu sein. Das praktisch Wichtige bei unseren Ergebnissen ist wohl die Feststellung, daß bei längerer Wärmeeinwirkung in allen Schlingen, selbst in den stark gestauten Riesenschlingen, eine Strömung in Gang kam, die zu manchen Zeiten, besonders in den schmä-



leren Capillaren, fast normale Schnelligkeit zeigte. Die dabei sichtbare Gefäßverengerung kann als Beweis für Curschmanns und Stursbergs Beobachtungen dienen, die bei ihren plethysmographischen Untersuchungen Raynaud-Kranker einen paradoxen Gefäßreflex auf Einwirkung von Wärme beschrieben haben.

Bei unserer Patientin scheint die eingeleitete Wärmetherapie nicht ganz ohne Einfluß geblieben zu sein. Die ganz schweren Anfälle haben wir seit längerer Zeit nicht mehr beobachten können. Leichte und mittelschwere Anfälle stellen sich zwar noch häufig in unregelmäßigen Abständen ein, aber auch ihre durchschnittliche Dauer scheint abgenommen zu haben. Nekrosen sind seit etwa drei Monaten überhaupt nicht mehr aufgetreten, auch die früher zeitweise sehr heftigen Schmerzen während der Anfälle haben nach der Angabe der Patientin etwas nachgelassen.

Zusammenfassung.

Ein typischer Fall von Raynaudscher Krankheit wurde mittels der Weissschen Methode der Mikrocapillarbeobachtung häufig, sowohl im Intervall als auch bei verschieden schweren Anfällen, untersucht.

Es fanden sich Capillarschlingen der verschiedensten Form und Größe. Abweichend von den bisherigen Beobachtungen war das Nebeneinander von erheblich erweiterten Riesenschlingen und ganz fadenförmig dünnen Capillaren im gleichen Gesichtsfeld.

Die Strömung im Intervall zeigte Ähnlichkeit mit der Strömung bei venösen Stauungszuständen: träge, körnig, zeitweise Stase.

Im Anfall zeigten fast alle Schlingen Stase und eine bläulichviolette Färbung, während in einigen wenigen Schlingen noch eine langsame körnige Strömung in Gang blieb. Diese Schlingen waren rot gefärbt.

Im Anfall zeigten sich Formveränderungen der Capillaren, wie sie sonst nicht beobachtet werden: Auswüchse und Vorbuckelungen, die während mehrerer Minuten unverändert bestehen blieben, daneben völlig leere Stellen. Es schien das Blut zeitweise in einzelnen Schlingen durch eine äußerst langsam verlaufende Peristaltik vorwärtsgeschoben oder durch eine minutenlang anhaltende spastische Zusammenziehung der Gefäße an einzelnen Stellen am Vordringen gehindert zu werden.

Die Reaktionen auf lokale Einwirkung von Wärme und Kälte traten langsamer ein als sonst beobachtet wird. Die Reaktion auf Kälte zeigte keine Besonderheiten gegen die Norm, dagegen trat auf Wärmereiz als paradoxe Reaktion eine Verengerung der Schlingen auf. Daneben war, wie sonst auch, eine erhebliche Beschleunigung der Strömung festzustellen.

Durch Wärmeeinwirkung konnte in allen Schlingen, auch in solchen mit länger anhaltender Stase, eine sichtbare Strömung in Gang gebracht werden, die zeitweise fast normale Schnelligkeit erreichte.



Literaturverzeichnis.

Cassirer, Die vasomotorisch trophischen Neurosen.

Curschmann, Plethysmographische Untersuchungen bei vasomotorischen Neurosen. Münch. med. Wochenschr. 1907.

— Raynaudsche Krankheit. Mohr-Stähelin, Handb. d. inn. Medizin.

Hess und Gordon, Plethysmographische Untersuchungen an gesunden und kranken Kindern. Zeitschr. f. Kinderheilk. 1914, S. 253.

Jürgensen, Über Mikrokapillarbeobachtungen und Puls der kleinsten Gefäße. Zeitschr. f. klin. Medizin **86**. 1918.

Krehl, Pathologische Physiologie.

Lippmann, Zwei Fälle von Raynaudscher Krankheit. Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 50, Vereinsbeilage.

Müller, O., Über die Blutverteilung im menschlichen Körper unter dem Einfluß thermischer Reize. (Habilitationsschrift.) Dtsch. Arch. f. klin. Med. **82**, 547. 1905.

— Zur Funktionsprüfung der Arterien. Dtsch. med. Wochenschr. 1906, S. 1531.

Monro, zitiert nach Cassirer.

Oppenheim, Lehrbuch der Nervenkrankheiten.

Phleps, Über vasomotorisch-trophische Störungen im Anschluß an die Beschreibung eines Falles von Raynaudscher Krankheit. Journ. f. Psychol. u. Neurol **16**. 129.

Raynaud, zitiert nach Cassirer.

Romberg, Lehrbuch der Krankheiten des Herzens und der Gefäße.

— Über Arteriosklerose. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. **21**, 64. 1914.

Romberg und O. Müller, Über Technik und Bedeutung der plethysmographischen Funktionsprüfung gesunder und kranker Arterien. Zeitschr. f. klin. Medizin **75**, 93. 1912.

Rosenow, Die Plethysmographie und ihre Anwendung als klinische Methode. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **17**, 80. 1919.

Simons, Plethysmographische Untersuchungen der Gefäßreflexe bei Nervenkranken. I. Das Armvolumen nach Verletzungen der Armvenen. II. Das Armvolumen bei den neuromuskulären Erkrankungen. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1910, S. 559 und Suppl. 1910, S. 429.

— Bemerkungen zu den plethysmographischen Untersuchungen an gesunden und kranken Kindern von R. C. Hess und S. Gordin. Zeitschr. f. Kinderheilk. **11**, S. 497. 1914.

Stursberg, Plethysmographische Untersuchungen bei Raynaudscher Krankheit. Sitzungsber. d. Niederrh. Ges. f. Nat. und Heilk. 1910, S. 5.

Tigerstedt, Physiologie des Kreislaufes.

Weiss, Beobachtungen und mikrophotographische Darstellungen der Hautcapillaren am lebenden Menschen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **119**. 1916.

— Über Beobachtung der Hautcapillaren und ihre klinische Bedeutung. Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 19.

— Eine neue Methode zur Suffizienzprüfung des Kreislaufes. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **19**, Heft 3. 1918.



Zur Frage der Wirkung von Digitalis auf den Farbensinn.

Von

cand. med. **F. Bohnenberger.**

(Aus dem Physiologischen Institut in Tübingen.)

(Eingegangen am 22. Juli 1920.)

Daß durch übergroße Gaben von Digitalispräparaten Störungen des Farbensinns hervorgerufen werden können, wird mehrfach berichtet. Lewin und Guillery[2]) bringen eine Zusammenstellung von solchen Fällen, die nach Digitalisvergiftung neben anderen nervösen Symptomen — Flimmern und Nebel vor den Augen, Ohrensausen — auch Farbensinnstörungen aufwiesen; die Vergifteten gaben Blau-, Gelb-, Rot- oder Grünsehen an. Lewin[3]) betont anderorts das Gelbsehen. Kobert[4]) spricht nur beiläufig vom Auftreten „entoptischer Erscheinungen": helle Flächen sollen dem Digitalisvergifteten gelb oder grünlich erscheinen. Seifert[5]) zitiert einen Fall von Chloropsie nach Gebrauch von Digalen. Alle diese Wirkungen setzen eine Menge der eingenommenen Substanz voraus, welche die übliche therapeutische Dose der Herzbehandlung wesentlich überschreitet.

Neuerdings hat H. Schulz[1]) in mehreren Mitteilungen über Versuche berichtet, die eine deutliche Beeinflussung des Farbensinns durch therapeutische oder gar noch geringere Gaben von Digitalis ergeben sollen. Nach Einnahme von 10 Tropfen offizineller Digitalistinktur wurde die Empfindlichkeit des Auges für Grün herabgesetzt, für Rot erhöht gefunden. Umgekehrt trat durch $^1/_2$ Tropfen der Tinktur eine Verringerung im Rot und Erhöhung im Grün ein. — In seinem Werk über die deutschen Arzneipflanzen[6]) faßt Schulz das Ergebnis dieser Versuche dahin zusammen, „daß unter der Digitaliswirkung zunehmende Entwicklung von Grünblindheit zustande kommt".

Es schien hiernach die Möglichkeit geboten, nach physiologisch-optischen Gesichtspunkten die Beeinflussung der dem Farben- und Lichtsinn zugrunde liegenden Einrichtungen durch ein Gift in völlig unschädlicher Dosis zu untersuchen. Eine derartige Untersuchung hat vom Standpunkt der physiologischen Farbentheorien großes Interesse. Beispielsweise konnte die Frage aufgeworfen werden, ob vielleicht durch Digitalis eine ähnliche Änderung des normalen Farbensinns auftrete, wie sie bei den sog. anomalen Trichromaten [v. Kries[7])]

als angeborene Eigentümlichkeit vorliegt. Aus diesem Grund haben wir es unternommen, die Frage der Wirkung therapeutischer Digitalisdosen auf den normalen Farbensinn nach mehreren Richtungen näher zu untersuchen. Im wesentlichen standen hierzu drei Methoden zur Verfügung. Grundlegend für die Untersuchung des normalen oder veränderten Farbensinns ist immer die Methode der spektralen Farbenmischung. Da die durch Digitalis gesetzten Veränderungen im Grün und Rot liegen sollen, empfahl sich die vielbenutzte Gleichung einer Mischung 670 $\mu\mu$ + 536 $\mu\mu$ (Rot und Grün), verglichen mit 589 $\mu\mu$ (Gelb). Sodann konnte die Empfindlichkeit für Wellenlängenunterschiede homogener spektraler Lichter geprüft werden, sowie schließlich die Empfindlichkeit für Helligkeitsunterschiede homogener Lichter von gleicher Wellenlänge.

A. Versuche mit spektralen Mischungen.

In dem hierfür verwendeten Anomaloskop von Nagel[8]) wird ein kreisförmiges Feld zur Hälfte mit homogenem Licht (Gelb von 589 $\mu\mu$ Wellenlänge), zur anderen Hälfte mit einem Gemisch zweier Lichter (und zwar Rot von 670 $\mu\mu$ und Grün von 536 $\mu\mu$) erfüllt. Das passende Gemisch 670 $\mu\mu$ + 536 $\mu\mu$ wird durch Drehung einer Schraube, die passende Helligkeit des Vergleichslichts 589 $\mu\mu$ durch Drehung einer zweiten Schraube eingestellt. In der folgenden Tabelle I A und B werden der Kürze wegen nur die vorwiegend interessierenden Mengen der Lichter 670 $\mu\mu$ und 536 $\mu\mu$ im Gemisch angegeben, und zwar stets die Mittelwerte von je 5 Einstellungen. Die zugehörigen mittleren Abweichungen, aus denen sich die Sicherheit der Farbeneinstellung entnehmen läßt, sind in der (willkürlichen) Einheit der auf den Stellschrauben befindlichen Skala angegeben.

Im einzelnen wurden die Versuche folgendermaßen durchgeführt. Zunächst wurden Normalreihen ohne Digitalis — zur Einübung und zur Feststellung der physiologischen Schwankungsbreite der Einstellungen — vorgenommen. Solche Einstellungsschwankungen hängen ab von der begrenzten Unterschiedsempfindlichkeit für Mengenänderungen des Gemisches, von nicht ganz vermeidbaren Schwankungen der Aufmerksamkeit, von Übung und Ermüdung. Darauf wurden Beobachtungsreihen nach Eingabe von Digitalis ausgeführt. Die Einstellung der einzelnen Gleichungen erfolgte in der Regel in Abständen von 2 zu 2 Minuten. Die Dauer einer Digitalisreihe war meistens (wie bei Schulz) 1 Stunde. Aus den während 10 Minuten gewonnenen Einzelwerten wurde jeweils der arithmetische Mittelwert bestimmt, sowie die mittlere Abweichung der einzelnen Einstellungen von diesem Mittelwert. Eine Wirkung der Digitalisgabe auf den Farbensinn konnte in zweifacher Weise zum Ausdruck kommen: erstens in Form einer Verschiebung des Mischungsverhältnisses Grün : Rot, bei gleicher oder veränderter Einstellungsgenauigkeit (Typus der anomalen Trichomaten); oder zweitens in einer größeren Schwankungsbreite der Einzeleinstellungen ohne Verschiebung der mittleren Einstellung.



Von Digitalispräparaten wurden Folia, Infus und alkoholische Tinktur erprobt. Die beiden ersteren waren aus der Apotheke bezogen; die Tinktur wurde in liebenswürdiger Weise von Herrn Dr. Denzel, der sich seit langem mit der Herstellung von Digitalispräparaten beschäftigt, nach Vorschrift des Deutschen Arzneibuchs bereitet.

Im ganzen wurden von 4 Beobachtern 12 Normal- und 7 Digitalisreihen geliefert. Als Beispiel ist Tabelle I hier wiedergegeben; die Normalreihen sind mit gewöhnlichen, die Digitalisreihen mit fetten Ziffern gekennzeichnet. Ganz entsprechend waren die Ergebnisse aller anderen Versuche.

Tabelle I A.

Versuch Nr. 6. 13. Juni 1919. Beobachter: Bohnenberger. Normalreihe.

Zeit	670 μμ + 586 μμ Mengenverhältnis der Mischungsbestandteile	Mittlere Abweichung (in Skalenteilen)
0′–10′	65,4 (670 μμ) + 34,6 (536 μμ)	0,20
10′–20′	65,3 „ + 34,7 „	0,32
20′–30′	65,6 „ + 34,4 „	0,04
30′–40′	65,2 „ + 34,8 „	0,32
40′–50′	65,2 „ + 34,8 „	0,20
50′–60′	65,2 „ + 34,8 „	0,22
60′–70′	65,3 „ + 34,7 „	0,40
70′–80′	65,0 „ + 35,0 „	0,32

Tabelle I B.

Versuch Nr. 12. 23. September 1919. Beobachter: Bohnenberger.

Zeit	670 μμ + 586 μμ Mengenverhältnis der Mischungsbestandteile	Mittlere Abweichung (in Skalenteilen)
	a) Normalreihe.	
0′–10′	64,3 (670 μμ) + 35,7 (536 μμ)	0,14
	b) *Digitalisreihe.* **10** *Tropfen Tinct. Digitalis*	
10′–20′	**64,4** (670 μμ) + **35,6** (**536** μμ)	**0,36**
20′–30′	**64,6** „ + **35,4** „	**0,16**
30′–40′	**64,8** „ + **35,2** „	**0,18**
40′–50′	**64,4** „ + **35,6** „	**0,22**
50′–60′	**64,4** „ + **35,6** „	**0,14**

Es zeigt sich, daß die Digitalisreihen gegenüber den Normalreihen weder eine Verschiebung des Mischungsverhältnisses, noch eine größere Schwankungsbreite der Einzeleinstellungen als typisch erkennen lassen*).

*) Die Werte der Digitalisreihe dürfen bezüglich des Mengenverhältnisses Rot : Grün nur mit den am gleichen Tag gemachten Normaleinstellungen vor der Digitaliseinnahme verglichen werden, da zwischen den Reihen 6 und 12 mehrere Monate lagen, also die Lichtqualität — besonders von der Beschaffenheit des Auerstrumpfes abhängig — sich inzwischen an dem viel gebrauchten Apparat geändert hatte. Die Größe des mittleren Fehlers, die zwischen 6 und 12 keine greifbaren Unterschiede aufweist, kann ohne weiteres verglichen werden.

B. Versuche mit homogenen spektralen Lichtern.

In diesen Versuchen sollte, wie schon ausgeführt, die Unterschiedsempfindlichkeit für Wellenlängen- und für Helligkeitsänderungen untersucht werden. Da hierfür kein Apparat zur Verfügung stand, haben wir im Institut einen Spektralapparat in der Hauptsache nach dem Prinzip des von Helmholtz angegebenen[9]) gebaut. Zwei Kollimatorspalte liefern 2 sich zu einem Kreis ergänzende Halbmondfelder, deren jedes mit einer homogenen, nach Wellenlänge und Helligkeit beliebig veränderlichen spektralen Strahlung erfüllt werden kann. Bei den folgenden Versuchen wurde das eine (Vergleichs-) Feld konstant auf Grün von 536 $\mu\mu$ eingestellt.

Es wurde eine frisch bereitete Digitalistinktur verwendet, deren Wirksamkeit wir durch Titration am Froschherzen nach der Methode von Focke[10]) sicherstellten.

I. Versuche über Unterschiedsempfindlichkeit für Wellenlängen.

Durch Helligkeitsveränderung des auf 536 $\mu\mu$ eingestellten Vergleichsfeldes und durch Wellenlängenänderung des anderen Feldes bei konstanter Helligkeit (Spaltbreite) des letzteren wurde auf Gleichheit eingestellt. Vor jeder neuen Einstellung wurde einerseits die Helligkeit, anderseits die Wellenlänge verändert, so daß die Gleichung jedesmal völlig neu gefunden werden mußte.

Es wurden von 3 Versuchspersonen, außer einer großen Anzahl von Normalreihen, 4 Digitalisreihen geliefert, davon 3 nach 10, eine nach 20 Tropfen der Tinktur. Als Beispiel diene Tabelle II. Die Mittelwerte sind hier aus je 10 Einzeleinstellungen gewonnen.

Tabelle II.

Versuch Nr. 24. 21. Februar 1920. Beobachter Prof. W. Trendelenburg.

Zeit	Mittelwert der in Gleichung mit 536 $\mu\mu$ eingestellten Wellenlängen (in Skalenteilen d. Stellschraube)	Mittlere Abweichung in Skalenteilen u. $\mu\mu$ (1 Sk. T. = 0,9 $\mu\mu$)
	a) Normalreihe.	
0′—6′	18,7	0,20 = 1,8 $\mu\mu$
6′—12′	18,6	0,19 = 1,7 ,,
16′—26′	18,5	0,14 = 1,3 ,,
26′—37′	18,5	0,19 = 1,7 ,,
	b) *Digitalisreihe.* 10 *Tropfen Tinct. Digitalis*	
0′—5′	**18,3**	**0,14 = 1,3** $\mu\mu$
5′—10′	**18,3**	**0,22 = 2,0** ,,
15′—20′	**18,5**	**0,19 = 1,7** ,,
25′—29′	**18,6**	**0,19 = 1,7** ,,
35′—39′	**18,6**	**0,04 = 0,4** ,,
45′—49′	**18,4**	**0,02 = 0,2** ,,
51′—55′	**18,7**	**0,20 = 1,8** ,,
60′—64′	**18,5**	**0,02 = 0,2** ,,

Der wesentliche Befund ist auch hier, daß die Digitalisreihen keinen typischen Unterschied gegen die Normalreihen aufweisen. Des Raummangels wegen muß die Angabe genügen, daß alle übrigen Reihen völlig entsprechende Ergebnisse geliefert haben.

II. Versuche über Unterschiedsempfindlichkeit für Helligkeit.

Bei diesen Versuchen wurden beide Felder fest auf Grün von 536 $\mu\mu$, außerdem das eine Feld auf konstante Helligkeit eingestellt; die Gleichung war also nur durch Helligkeitsveränderung des andern Feldes aufzusuchen. Diese Anordnung entsprach am meisten der von Schulz gewählten. Während aber Schulz von der Gleichungsstellung ausgehend maß, innerhalb welcher Breite eine Helligkeitsveränderung vom Beobachter unbemerkt blieb, ließen wir den Beobachter die Gleichung einstellen und urteilten nach der Größe des hierbei auftretenden „mittleren Fehlers". Tabelle III gibt ein Versuchsbeispiel; der mittlere Fehler ist aus dem Durchschnitt von je 10 Einzeleinstellungen in Hundertteilen der Spaltbreite berechnet.

Tabelle III.

Versuch Nr. 25. 23. Februar 1920. Beobachter: Prof. W. Trendelenburg.

Zeit	Mittlere Abweichung (in Skalenteilen u. in % der Spaltbreite)
a) Normalreihe.	
0′—5′	1,2 = 3,2%
5′—10′	1,0 = 2,6%
10′—15′	1,5 = 3,4%
15′—20′	2,1 = 4,8%
b) *Digitalisreihe.*	**10** *Tropfen Tinct. Digitalis.*
0′—10′	**1,9 = 4,4%**
10′—20′	**1,2 = 2,7%**
20′—30′	**1,1 = 2,4%**
30′—40′	**1,2 = 2,7%**
40′—50′	**0,9 = 2,0%**
50′—60′	**1,1 = 2,6%**
60′—70′	**1,3 = 3,0%**

Im ganzen wurden von 3 Beobachtern nebst zahlreichen Normalreihen je eine Digitalisreihe nach 10 Tropfen Tinktur ausgeführt. Auch diesmal zeigten die Digitalisreihen keine typisch anderen Werte als die Normalreihen.

Zusammenfassung.

Da die von H. Schulz veröffentlichten Beobachtungen über Veränderungen des Farbensinns durch kleine und kleinste Digitalisdosen



in mehrfacher Hinsicht interessante Ergebnisse versprachen, wurde die Frage nach physiologisch-optischen Methoden und Gesichtspunkten von uns untersucht.

Wir prüften, je ohne und mit Digitaliseinwirkung, die Genauigkeit der Einstellung spektraler Farbenmischungen, die Unterschiedsempfindlichkeit für Wellenlängen und diejenige für Helligkeiten homogener Lichter. Es ergab sich keine Bestätigung der Schulzschen Befunde: die Einstellungsschwankungen der Digitalisreihen entsprachen denen von Normalreihen ohne Digitaliswirkung. Eine Farbensinnänderung war nicht festzustellen. So können aus den Schulzschen Angaben auch keine Schlüsse auf die Wirkung kleinster Arzneidosen gezogen werden.

Allen den Herren, die mich durch Beobachtungen und Ablesungen unterstützten, ganz besonders Herrn Professor W. Trendelenburg für die Anregung zu dieser Arbeit und die Unterstützung bei ihrer Ausführung, sage ich meinen verbindlichsten Dank.

Literaturverzeichnis.

[1]) H. Schulz, Über den Einfluß des santonsauren Natrons auf die Fähigkeit, Hell und Dunkel bei derselben Farbe zu unterscheiden. 2. Mitteilung: Digitalis. Arch. f. d. ges. Physiol. **154**, 140. 1913. Ders., Weitere Untersuchungen über den Einfluß der Digitalis auf die Farbenempfindlichkeit für Grün und Rot. Arch. f. d. ges. Physiol. **156**, 610. 1914. Ders., Neue Untersuchungen über den Einfluß der Digitalis und ihr botanisch- oder wirkungsverwandter Pflanzen auf die Farbenempfindlichkeit des menschlichen Auges. Arch. f. d. ges. Physiol. **163**, 511. 1916. — [2]) Lewin und Guillery, Die Wirkungen von Arzneimitteln und Giften auf das Auge. Berlin, A. Hirschwald 1905. **2**, 940. — [3]) L. Lewin, Die Nebenwirkungen der Arzneimittel. Berlin, A. Hirschwald. 2. Aufl. 1893, S. 631. — [4]) R. Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen. Stuttgart, F. Enke. 2. Aufl. **2**, 1200. 1906. — [5]) O. Seifert, Die Nebenwirkungen der modernen Arzneimittel. Würzburg, C. Kabitzsch. 1915. — [6]) H. Schulz, Vorlesungen über Wirkung und Anwendung der deutschen Arzneipflanzen. Leipzig, G. Thieme. 1919, S. 196. — [7]) v. Kries, Die Gesichtsempfindungen, in Nagels Handbuch der Physiologie des Menschen. Braunschweig, F. Vieweg & Sohn, **3**, 124. 1905. — [8]) W. Nagel, zwei Apparate für die augenärztliche Funktionsprüfung. Zeitschr. f. Augenheilk. **17**, 216. 1907. — [9]) Helmholtz, Handbuch der Physiologischen Optik, 3. Aufl. **2**, 333. 1911. — [10]). Focke, zit. bei Fühner, in Abderhaldens Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden. Urban & Schwarzenberg, Berlin-Wien. **5**, 68. 1911.



[Aus der Universitätskinderklinik in München (Dir. Prof. v. Pfaundler).]

Studien über Blutplättchen II[1]).

Von

Dr. **Rudolf Degkwitz,**
Assistent der Klinik.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 24. Juli 1920.)

Das Interesse der Kliniker hat sich neuerdings den Blutplättchen häufiger zugewendet. Die fast allgemein gebräuchliche Bezeichnung „Thrombozyt" zeigt, in welcher Richtung die Forschung sich bewegt.

Im folgenden sollen Untersuchungen über eine andere Seite der Blutplättchenfunktion gebracht werden. Es sind Forschungen in dieser Richtung schon vorausgegangen, sie verknüpfen sich mit den Namen Gruber und Futaki.

Tschistowitsch[2]) hat lediglich die Meinung geäußert, daß die Blutplättchenvermehrung in der Rekonvaleszenz nach fieberhaften Infektionskrankheiten mit der Bildung von Immunkörpern zusammenhängen könne. Ähnliches nimmt Sawtschenko-Matschenko[3]) an. Tatsachen bringen die klassischen Untersuchungen von Gruber und Futaki[4]) über Resistenz gegen Milzbrand. Gruber fand, daß die Blutplättchen von Kaninchen, Pferd und Ratte in vitro einen außerordentlich wirksamen Stoff gegen Milzbrand, ein Plakanthrakozidin, abgeben. Dieser Feststellung folgten sogleich Veröffentlichungen aus der Gruberschen Schule und Nachuntersuchungen von Werbitzki[5]), die Grubers Befunde bestätigten und weiterhin feststellten, daß bactericide Plättchenstoffe nur gegen Milzbrand und seine nächsten Verwandten, Bact. mycoides und Bact. subtilis, aufzufinden sind, aber

[1]) Aus äußeren Gründen sehe ich mich gezwungen, die Reihe von Veröffentlichungen, die ich mit „Studien über Blutplättchen" in den Folia Haematologica begonnen hatte, hier fortzusetzen. Die Arbeit, die im Juli 1919 dem Verlage zugegangen war, ist im August 1920 im Bd. XXV, Heft 3, erscheinen.

[2]) Russkij Wratsch 1906, Nr. 45 u. Fol. Haemat. 1907, Nr. 3.

[3]) Fol. Serol. 1, 1908 u. Wratschebnaja Gazetta 1909, Nr. 18 u. 19.

[4]) Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Ref. 38. Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 6. Dtsch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 39.

[5]) Zeitschr. f. Hyg. 68. 1911.



sonderbarerweise so außerordentlich wirksame milzbrandtötende Stoffe nur in den Plättchen solcher Tiere, die einer Milzbrandinfektion rettungslos erliegen. Eine Deutung dieser Befunde erschien unmöglich, eine Zweckmäßigkeit in einer derartigen Organanlage unauffindbar und so unterblieben weitere Untersuchungen in der Frage, ob die Blutplättchen in anderen Immunitätsmechanismen, im antibakteriellen oder antitoxischen eine Rolle spielen.

In meiner Arbeit „Studien über Blutplättchen" (Fol. Haemat.) kam ich zu dem Schlusse, daß bei der schon bekannten Verminderung der Blutplättchen während der fieberhaften Periode akuter Infektionskrankheiten ein Plättchenverbrauch stattfindet. Diese Annahme drängte sich mir auf, weil ich trotz der zu tiefen Werten absinkenden Plättchenzahlen Plättchenregenerationsformen sah, wie sie zu Zeiten starker Plättchenneubildung auftreten. Niedere Plättchenzahlenwerte bei gleichzeitigen Zeichen starker Plättchenneubildung schienen mir für einen abnorm starken Plättchenverbrauch zu sprechen. Ist diese Annahme auf Grund numerischer und morphologischer Befunde nicht zwingend, so halte ich diese Deutung doch auf Grund von Versuchen, von denen in einer nächsten Veröffentlichung die Rede sein soll, aufrecht. Die Ursache des Plättchenverbrauches schien mir das Bestehen einer Infektion zu sein. Zu diesem Schlusse brachten mich folgende Befunde: Fieber an sich erzeugt keine Plättchenverminderung, im Wärmekasten und bei einer Fieberreaktion nach intravenöser Injektion des eiweißfreien Heilnerschen Knorpelextraktes stieg die Plättchenzahl an. Sie fällt aber stark ab während der Incubation akuter Infektionskrankheiten und 24—36 Stunden vor dem Malariaanfall. Parenterale Einverleibung toter Infektionserreger und ihrer Gifte hat Plättchenzahlenschwankungen zur Folge, die der Blutplättchenzahlenkurve während und nach einer akuten Infektionskrankheit gleichen, nämlich Plättchensturz in der Incubation und während der Wirksamkeit der einverleibten Gifte und Zahlanstieg über die Norm, wie in der Rekonvaleszenz nach einer akuten Infektionskrankheit, wenn die Giftwirkung abgeklungen ist. Da ich lediglich von Zahlschwankungen und morphologischen Veränderungen ausging, mußte natürlich die Frage offengelassen werden, ob der Plättchenverbrauch eine aktive Rolle des Plättchens in der Infektionsabwehr, im Immunitätsmechanismus, bedeutet oder ob er nur eine den Infektionsverlauf begleitende, aber für seinen Ausgang und seine Folgen unwesentliche Nebenerscheinung ist.

Die vorliegenden Untersuchungen wurden zu dem Zwecke angestellt, aus dem numerischen Verhalten der Blutplättchen bei künstlichen Immunisierungen und bei parentraler Einverleibung von antigenen und nichtantigenen Stoffen unter verschiedenen Bedingungen nach weiteren Indizienbeweisen zu suchen, ob die Blutplättchen mit der



Infektionsabwehr in Beziehung stehen. Zugleich sollte nach Anhaltspunkten gesucht werden, in welcher Richtung vorgegangen werden müsse, um strikte Beweise zu erbringen, ob die Rolle der Plättchen in den verschiedenen Immunitätsmechanismen eine aktive ist oder nicht.

Zuverlässige Blutplättchenzählungen gab es nicht. Auch wer in der besten Methode geübt war, bekam, wenn er die Plättchen ein und desselben Individuums kurz hintereinander zählte, Zahlendifferenzen bis zu 20%. Ich habe in der oben angeführten Arbeit eine Zählmethode veröffentlicht, die Plättchenagglutination mit Sicherheit vermeidet, die Plättchen als scharfrandige Scheiben wie im strömenden Blut zur Darstellung bringt und die Blutplättchen mit einer der gebräuchlichen Roten- und Weißenzählung gleichen Genauigkeit in der Thoma-Zeißschen Zählkammer zu zählen erlaubt. Nach wenigen Versuchen wurde von denen, die ich meine Methode lehrte, erreicht, daß bei mehreren Zählungen desselben Individuums kurz hintereinander eine Zahldifferenz von 5000—6000 Plättchen auf 300 000 nicht mehr überschritten wurde.

Es bleibt noch das Bedenken bestehen, ob man aus Zahlschwankungen der Formelemente des Blutes überhaupt irgendwelche Schlüsse ziehen darf. Ich denke dabei an eine Arbeit Aschenheims[1]) aus unserem Institute über Leukocytenzählungen beim Kaninchen. Was mir aus dieser Arbeit hervorzugehen scheint, ist, daß man mit seinen Versuchstieren vorsichtig umzugehen hat, immer die gleichen Versuchsbedingungen einhalten, sich über physiologische Zahlschwankungen eingehend unterrichten und alle Experimente oft wiederholen muß. Dann kann man aus den Zahlschwankungen der Formelemente des Blutes Schlüsse ziehen und Gesetzmäßigkeiten feststellen. Ich habe bei vielen Blutentnahmen an demselben Kaninchen kurz hintereinander und bei Reihenbeobachtungen an mehreren Tagen hintereinander nie derartige Zahlenschwankungen der Plättchen beobachtet, wie sie Aschenheim von den Leukocyten beschreibt. Für Einzelheiten in der Methodik muß ich auf meine oben angeführte Arbeit verweisen.

Die Blutplättchenzahlenkurve im Verlaufe einer akuten Infektionskrankheit und nach parentraler Einverleibung toter Infektionserreger und ihrer Gifte ist im Prinzip die gleiche. Formuliert man den Begriff Infektion als parentrale Einverleibung artfremden Eiweißes, so mußte es von Interesse sein, die Zahlschwankungen der Blutplättchen nach parentraler Einverleibung primär ungiftigen, artfremden Eiweißes zu beobachten, zumal wenn man in den Plättchenzahlschwankungen nicht den Ausdruck einer einfachen Schädigung durch bakterielle Gifte sieht, sondern in ihnen etwas im Rahmen des Immunitätsmechanismus Zweckmäßiges vermutet.

[1]) Zeitschr. f. Biol. **60**.

Ich injizierte Kaninchen intravenös sowohl wie subcutan und intramuskulär pro Kilogramm Tier 2 ccm Hühnereiklar, inaktiviertes Menschen-, Meerschwein- und Pferdeserum und sah dieselbe Plättchenzahlenkurve wie bei einer akuten Infektionskrankheit. Für jede Serum- und Applikationsart liegen vier Versuche vor. Ich muß für diese ebenso wie für die meisten Versuche darauf verzichten, die Versuchsprotokolle in toto anzuführen, um die Arbeit nicht zu einem ungebührlichen Umfange anschwellen zu lassen. Die Zahl der Blutplättchen sank nach der Injektion artfremden, ungiftigen Eiweißes langsam ab, nach $1^1/_2$—2 Stunden wurde eine deutliche Verminderung sichtbar, der tiefste Punkt wurde im Durchschnitt nach 24 Stunden erreicht, die Ausgangszahl nach 72 Stunden. Die Vermehrung über die Norm betrug im Durchschnitt 25% und dauerte 2—3 Tage.

Spritzt man Kaninchen ihr eigenes Serum intramuskulär oder intravenös, das Serum eines Geschwistertieres oder das eines anderen Artgenossen, so erfolgt keinerlei Plättchenreaktion. Spritzt man wasserlöslichen Leim oder Gelatine in Mengen von 0,15 pro Kilogramm Tier intravenös oder subcutan, so erfolgt ebenfalls keinerlei Plättchenreaktion. (4 Versuche für jede Substanz und jede Applikationsart.) Die Eiweißkolloide Leim, Gelatine und Kaninchenserum haben in diesem Falle eine gemeinsame Eigenschaft, sie wirken nicht antigen. Die ersten beiden überhaupt nicht und das letztere deshalb nicht, weil es in diesem Falle arteigenes Serum ist.

Es war weiterhin von Interesse zu erfahren, wie sich die Blutplättchen nach parentraler Einverleibung von Eiweißbausteinen verhalten. Als Eiweißbaustein mit dem größten Molekulkomplex stand mir das gebräuchliche Pepton-Albumosengemisch, das Wittepepton, zur Verfügung. In der Literatur findet man Angaben über das Verhalten der Plättchen nach Wittepeptoninjektionen. Aynaud[1]) berichtet, daß beim Hunde die Plättchen kurze Zeit nach der Injektion aus dem peripheren Blute ganz verschwinden und mit den Leukocyten zusammen agglutiniert in der Leber sich aufhalten, um nach einer halben Stunde wieder im peripheren Blute zu erscheinen. Ich kam zu anderen Befunden. Die folgende Kurve ist eine Typkurve von 6 intravenösen Injektionen beim Kaninchen, wobei Mengen von 0,15—0,175 g Wittepepton pro Kilogramm Tier injiziert wurden (Abb. 1). Auf das Verhalten der Leukocyten wird, da es bekannt ist, nicht näher eingegangen.

Subcutane Wittepeptoninjektionen zeitigten dieselben Plättchenzahlschwankungen ebenso wie subcutane und intravenöse Injektionen von Abderhaldenschen Placentapepton (4 Versuche) und von Pepton depur. sicc. von Grübler (3 Versuche).

Als nächst niederer Eiweißbaustein stand mir das von Abder-

[1]) Le globulin des mammifères 1909.



halden dargestellte Seidenpepton zur Verfügung, das im wesentlichen Quadrupeptide enthalten soll. Fünf teils intravenöse, teils subcutane Injektionen von 0,175 g Seidenpepton pro Kilogramm Kaninchen verursachte bei beiden Applikationsarten dieselben Plättchenzahlschwankungen wie höher molekulare Peptone oder genuines, artfremdes Eiweiß. Die Leukocyten reagieren auf Seidenpepton nicht mehr.

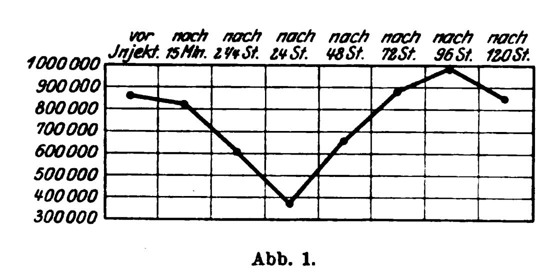


Abb. 1.

Von Tripeptiden standen mir durch die Freundlichkeit von Herrn Dr. B. Oppler Alanyl-Glycyl-Glycin (racemisch) und ein optisch aktives Leucyl-Glycyl-Glycin zur Verfügung. Beide Präparate verursachten bei intravenöser sowohl wie bei subcutaner Injektion eine Plättchenzahlschwankung vom gleichen Charakter wie die vorhergehenden Präparate, nur war der Tiefpunkt nach 3—5 Stunden und die Ausgangszahl nach 24 Stunden wieder erreicht. (Für jedes Präparat und für jede Applikationsart je 3 Versuche.)

Glycyl-Glycin, Alanyl-Glycin und Leucyl-Glycin verursachen bei Gaben von 0,15—0,175 pro Kilogramm Kaninchen weder subcutan noch intravenös irgendeine Plättchenreaktion ebensowenig wie Glycin, Leucin oder Alanin in den entsprechenden Mengen. (3 Versuche für jedes Präparat und jede Applikationsart.) Nach Abderhalden und seinen Mitarbeitern spaltet normales Kaninchenplasma Dipeptide in ihre Säurekomponenten, während es Eiweißbausteine von den Tripeptiden an aufwärts nicht angreift.

Über Blutplättchenzahlschwankungen nach Toxininjektionen liegen verschiedene Arbeiten vor, z. B. von Duke[1]) und Sawtschenko-Matschenko. Man weiß, daß subcutane und intravenöse Diphterietoxininjektionen von einem Plättchensturze gefolgt sind und daß die Plättchenzahlen nach großen Toxingaben bis zum Tode abfallen, während untertödlichen Gaben eine Rückkehr zur Norm und ein Anstieg zu übernormalen Werten folgt, daß also auch von diesen antigen wirkenden Stoffen dieselbe Plättchenzahlenkurve wie während einer akuten Infektionskrankheit produziert wird. Es ist im Anschluß an Diphterietoxininjektionen auch untersucht worden, wie sich die Plättchen nach Diphterieantitoxininjektionen verhalten. Offensichtlich wurde dabei übersehen, zu prüfen, wie sich die Plättchen bei einem Individuum verhalten, daß mit Diphterieantitoxin immunisiert war und mit Diphterietoxin injiziert wurde. Ich habe 6 Kaninchen mit

[1]) Amer. Med. Assoc. 65, Nr. 19. 1915.

3000 Di-AE passiv immunisiert und nachdem die Wirkung des parenteral eingeführten Pferdeeiweißes auf die Plättchen abgeklungen war, Di-Toxinmengen intravenös und subcutan injiziert, die für blande Tiere gleichen Gewichtes der 3—4fach tödlichen Menge entsprachen. Bei allen Tieren blieb ein Plättchensturz aus, bei 2 Tieren zeigte sich nach 24 Stunden eine Plättchenvermehrung um 10%, 4 Tiere zeigten keinerlei Reaktion. Wurde mit 600 Di-AE immunisiert und 3—4 ccm Di-Toxin injiziert, so daß die Immunität durchbrochen wurde und der Exitus eintrat, so erfolgte ein unaufhaltsamer Plättchensturz.

Es lag nahe, zu untersuchen, wie sich die Plättchen im Verlaufe einer aktiven Immunisierung mit Di-Toxin verhalten. Ich verfügte über ein 3—4faches Di-Toxin, das ich der Freundlichkeit der Höchster Farbwerke verdankte und ging damit folgendermaßen vor: 5 Tiere von einem Gewichte zwischen 1200 und 1500 g wurden mit 0,01 ccm Di-Toxin intravenös injiziert, nach 8 Tagen erhielten sie 0,025 ccm und nach abermals 8 Tagen 0,05 ccm Di-Toxin intravenös. Folgende Kurven sind Typkurven für 5 Versuche am Kaninchen.

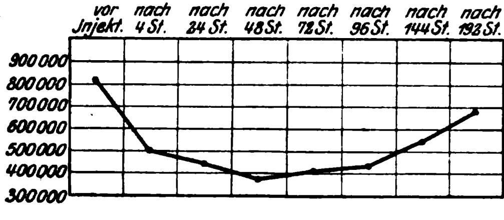


Abb. 2. I. Injektion.

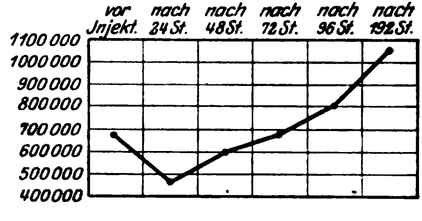


Abb. 3. II. Injektion.

Mit Tetanustoxin wurden Kurven von demselben Charakter erhalten (2 Versuche). Wurde die erhaltene Immunität durch gewaltige Toxingaben durchbrochen, so erfolgte unter Plättchensturz der Tod.

Es war weiterhin zu untersuchen, wie sich die Blutplättchen bei einer mehrmaligen Injektion desselben primär ungiftigen Eiweißes verhalten. Es wurde so verfahren, wie man vorgeht, um eine möglichst reichliche Präcipitinbildung zu erzielen. 4 Kaninchen erhielten in Abständen von 8 Tagen intravenös 2 ccm Pferdeserum. Die Zahlschwankungen entsprachen genau denen bei einer aktiven Immunisierung gegen Di-Toxin. Auf die zweite Injektion folgte eine kürzere und schwächere Reaktion, während nach der dritten Injektion jede Reaktion ausblieb.

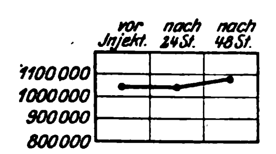


Abb. 4. III. Injektion.

Dieselben Plättchenzahlschwankungen wurden während einer Hämolysingewinnung erzielt (6 Versuche). Drei von den Tieren starben anaphylaktisch kurz nach der dritten Injektion von 5 ccm Hammel-

roten, ein Tier nach 10 Minuten. Die Plättchen dieses Tieres im tiefsten Schock gezählt, waren weder vermehrt noch vermindert, ebenso wie die Plättchen der Tiere, die 4—5 Stunden nach der dritten Injektion eingingen.

Wichtig erschien es nun zu wissen, wie sich die Blutplättchen bei mehrmaliger Injektion von Eiweißbausteinen verhalten, die bei der Erstinjektion dieselbe Plättchenzahlschwankung hervorrufen wie genuines Eiweiß oder Toxine, denen aber antigene Eigenschaften abgehen. Es wurden Versuche mit Witte-, Abderhaldenschem Placenta- und Seidenpepton angestellt und in Abständen von 8 Tagen 0,15 bis 0,175 g Pepton intravenös pro Kilogramm Tier gespritzt. Nach der zweiten und dritten Injektion erfolgte jedesmal eine ebenso starke und anhaltende Reaktion wie nach der Erstinjektion, im Gegensatz zu dem Verhalten der Plättchen nach parenteraler Einverleibung von Antigenen, wo eine Plättchenreaktion ausbleibt, wenn der entsprechende Antikörper gebildet ist.

In diesem Zusammenhange will ich über Erfahrungen berichten, die ich mit Tuberkulininjektionen bei tuberkulosefreien, tuberkulosinfizierten, aber nicht tuberkulosekranken und bei tuberkulosekranken Menschen und Kaninchen gemacht habe. Tuberkulin ist kein Antigen, bei mehrfachen Tuberkulininjektionen bleibt die Plättchenzahlschwankung wie nach der Erstinjektion bestehen. Schon bei subcutanen Gaben von $^1/_2$ mg erfolgt beim Menschen 4—6 Stunden nach der Injektion ein Plättchensturz, der bis zu 30% der Ausgangszahl betragen kann. Zählt man die Plättchen 24 Stunden nach der Injektion, so findet man beim tuberkulosefreien, gesunden Kinde — Tuberkulosefreiheit durch negative Stich- und Hautreaktion erwiesen — und beim tuberkuloseinfizierten, aber nicht tuberkulosekranken Erwachsenen einerseits — Tuberkuloseinfektion durch positive Stich- und Cutanreaktion erwiesen — und beim tuberkulosekranken Kinde und Erwachsenen andrerseits verschiedene Verhältnisse. Da mir ein deutlicher Unterschied zwischen tuberkuloseinfiziert und tuberkulosekrank, zwischen inaktiver und aktiver Tuberkulose, vorzuliegen schien, habe ich im Verlaufe des Herbstes und Winters 1918 und des Sommers 1919 bei der Armee, in der medizinischen Poliklinik von Prof. R. May, den Abteilungen von Prof. Neubauer im Schwabinger Krankenhause und Prof. Friedrich von Müller l. d. Isar und in unserem Institute teils in besonders guter Körperverfassung befindlichen Soldaten, teils wegen der verschiedensten anderen Leiden im Krankenhaus befindlichen, aber nicht als tuberkulosekrank betrachteten Erwachsenen und tuberkulosefrei befundenen Kindern, zusammen 200 Fällen, und 200 Fällen tuberkulös Kranker jeden Alters und in jedem Stadium der Krankheit — außer hochfiebernden Kranken — $^1/_2$ mg Alttuberkulin



subcutan injiziert und vor der Injektion, 24 und 48 Stunden nach ihr die Blutplättchen gezählt. Die verschiedenen Plättchenkurventypen sind im folgenden aufgezeichnet:

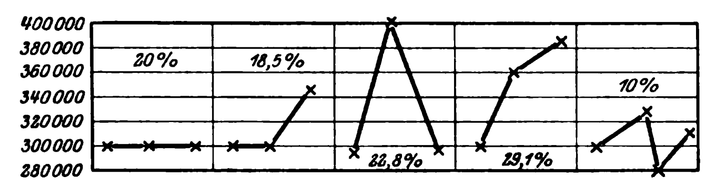


Abb. 5. Tuberkulosefreie und tuberkuloseinfizierte Kinder und Erwachsene (200 Fälle).

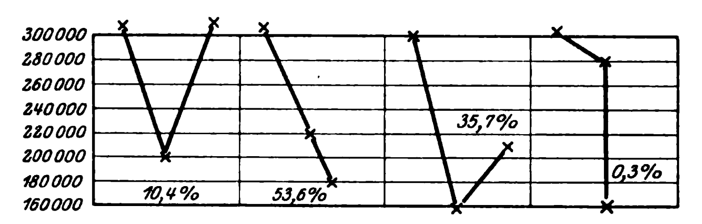


Abb. 6. Tuberkulosekranke Kinder und Erwachsene (200 Fälle).

Der erste Markierungspunkt in den Kurven bedeutet: Zählung vor der Injektion, der zweite 24 Stunden nach ihr usw., nur bei der fünften Typkurve der ersten Kurvengruppe wurde 72 Stunden nach der Injektion noch einmal gezählt. Die Kurven stellen die Mittelwerte aller gefundenen Zahlen dar, es wurden im Einzelfall weit stärkere Ausschläge beobachtet, besonders in der zweiten Kurvengruppe sah ich Plättchenstürze von 400 000 bis 500 000. Für jede Typkurve wurde 300 000, die Normalplättchenzahl des gesunden Erwachsenen, als Ausgangspunkt genommen. Zahlschwankungen bis zu 15 000 nach oben und unten um die Ausgangszahl wurden als physiologisch betrachtet und eine solche Zahl als der Ausgangszahl gleich angesehen.

Was sich zu diesen Zahlen sagen läßt, ist folgendes: Bei allen Tuberkulosefreien und inaktiv Tuberkulosen wurde die Ausgangszahl nach 24 Stunden wieder erreicht, bei der Mehrzahl überschritten, bei 10% der Fälle sank die Plättchenzahl, die nach 24 Stunden die Ausgangszahl überschritten hatte, nach 48 Stunden unter die ursprüngliche Zahl ab, war aber nach 72 Stunden wieder auf der Ausgangszahl. Bei keinem Tuberkulosekranken wurde die Ausgangszahl nach 24 Stunden erreicht, bei der Mehrzahl war die Plättchenzahl nach 48 Stunden noch weiter abgesunken als nach 24 Stunden, bei 0,3% war die Plättchenzahl nach 24 Stunden nur wenig abgesunken, während bei der Zählung 48 Stunden nach der Injektion ein tiefer Sturz konstatiert wurde. Zusammenhänge zwischen der Stärke der Haut- oder Unterhaut- oder einer Herdreaktion und dem Ausfall der Plättchenzahl-



schwankungen waren beim Erwachsenen nicht zu konstatieren. Die für Tuberkulosekranke typische Plättchenreaktionen wurde bei Kachektischen gesehen, wenn Haut oder Unterhaut keine Spur einer Reaktion zeigten. Die gewaltigsten Plättchenstürze sah ich bei ganz frischen Fällen und bei rasch progredienten Phtisen. Injiziert man Tuberkulosekranken andere Substanzen, die eine Plättchenreaktion hervorrufen, z. B. Pferdeeiweiß oder tote Cholera- oder Typhuserreger, so unterscheidet sich ihre Plättchenzahlenkurve nicht von der Tuberkulosefreier. Provoziert man in Abständen von 1—2 Wochen wieder mit Tuberkulin, so tritt immer wieder sowohl die für den Inaktiv- als für den Aktivtuberkulösen typische Plättchenkurve wie nach der Erstinjektion auf.

Überraschendes sah ich bei einigen Erwachsenen, wo die Anamnese an beginnende Tuberkuloseerkrankung denken ließ, aber durchaus nichts anderes nachweisbar war, als daß nach Tuberkulinprovokation — außer einer beim Erwachsenen nicht verwertbaren leicht positiven Depotreaktion — sich die Plättchen so verhielten wie beim Tuberkulösen. Nach einem Vierteljahr wurden die Patienten, 2 Mädchen von $17^1/_2$ und 16 Jahren und ein Mann in der Mitte der Dreißig, wiederbestellt und nochmals mit Tuberkulin provoziert. Jetzt traten bei allen drei Patienten starke Subcutan- und Allgemeinreaktionen auf, bei zweien deutlich nachweisbare Lungenherdreaktionen.

Ich untersuchte im Anschluß daran, wie bald nach einer Tuberkuloseinfektion die typische Plättchenreaktion auftritt und infizierte subcutan und intravenös 4 Kaninchen mit bovinen und 4 Kaninchen mit humanen Tuberkeln. Die mit Bovintuberkeln infizierten Tiere starben nach 4 Monaten, während die mit Humantuberkeln infizierten Tiere nach Jahresfrist getötet, sich als tuberkulosefrei erwiesen. Bei allen Tieren, die vorher mehrfach mit Tuberkulin provoziert worden waren und eine Plättchenzahlenkurve zeigten, wie der gesunde Mensch, wurde 7 Tage nach der Infektion eine für Tuberkulöse typische Plättchenkurve beobachtet. Bei den mit Bovintuberkulose infizierten Tieren behielt die Plättchenzahlenkurve bis 8 Tage vor dem Tode diesen Charakter bei, während die Kurve der mit Humantuberkeln infizierten Tiere nach 3 Monaten wieder wie vor der Infektion aussah.

Hatte sich feststellen lassen, wie bald nach einer Tuberkuloseinfektion die typische Plättchenreaktion auftritt, so mußte es interessieren zu wissen, wie bald nach dem Erlöschen der Infektion sich die Plättchen auf Tuberkulininjektionen wieder wie die des Gesunden verhalten. Ich nähte 9 Kaninchen Kollodiumsäckchen teils mit eingeengtem Tuberkulin, teils mit lebenden Tuberkeln unter die Haut. Heymans[1]),

[1]) Arch. internat. pharm. et therap. **20**, I—II.

Preisich und Heim[1]), Matsumura[2]) haben gezeigt, daß solche Tiere tuberkulin-überempfindlich werden. Jedes der Tiere war vorher dreimal mit Tuberkulin provoziert worden, ihre Plättchenzahlenkurve war die von Tuberkulosefreien. 72 Stunden nach der Säckcheneinlage verhielten sich die Tiere ihrer Plättchenzahlenkurve nach wie Tuberkulöse, behielten diesen Typ so lange, als sie das Säckchen trugen (8 Wochen) bei mehrfachen Provokationen bei und änderten alle ihre Plättchenzahlenkurve in die des Gesunden um, wenn 24 Stunden nach Entfernung des Säckchens wieder mit Tuberkulin provoziert wurde.

Theorien über die Ursache der verschiedenen Plättchenzahlenschwankungen nach Tuberkulininjektionen aufzustellen, wäre natürlich verfrüht. Ich will lediglich meine Überlegung anführen, auf die hin ich überhaupt dazu kam, das Verhalten der Plättchen auch beim Tuberkulosekranken zu prüfen. Erblickt man in dem Plättchensturz nach Tuberkulininjektionen den Ausdruck einer Reaktion zwischen Plättchen und Tuberkulin, so muß der Plättchensturz beim Tuberkulosekranken anhaltender sein, da der tuberkulöse Organismus mit einer verstärkten Reaktion gegen Tuberkulin antwortet, diese verstärkte Reaktion sich auch gegen den Tuberkuloseherd richtet und infolge der Herdreaktion, die einige Zeit nach der Provokation eintritt, mehr Tuberkulin oder andere auf Plättchen wirkende Stoffe aus dem Herde frei werden und in den Kreislauf gelangen. Der Umstand, daß die Herdreaktion erst einige Zeit nach der Provokation eintritt und daß damit zu der eingespritzten, auf Plättchen wirksamen Substanz noch ein Schub vom Herde her dazukommt, könnte die Plättchenzahlenkurve beim Tuberkulösen erklären. Ich möchte diese Ausführungen aber lediglich als eine nichts vorausnehmende Arbeitshypothese betrachtet wissen.

Über die Möglichkeit, die verschiedenen Plättchenzahlenschwankungen nach Tuberkulininjektionen beim Tuberkulosefreien und Tuberkuloseinfizierten, aber nicht Tuberkulosekranken, einerseits und beim Tuberkulosekranken andrerseits diagnostisch zu verwerten, sagen diese Untersuchungen nichts aus. Dazu hätten sie anders angelegt werden müssen. Ich habe vorerst natürlich das Material so ausgesucht, daß ich einmal Individuen auswählte, bei denen man eine Tuberkuloseerkrankung mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen konnte, und andrerseits solche, bei denen eine Tuberkuloseerkrankung offenbar war. Die Methode praktisch anzuwenden, würde sich, abgesehen von ihrer Umständlichkeit, nur lohnen, wenn sie früher als andere diagnostische

[1]) Zentralbl. f. Bakteriol. **31**. 1902.
[2]) Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **22**. 1914.



Hilfsmittel mit Sicherheit anzeigte, daß eine Tuberkuloseinfektion aktiv geworden ist und andrerseits ankündigte, daß eine bekannte Tuberkuloseerkrankung inaktiv geworden ist und die Heilung begonnen hat. In dieser Richtung ist noch alles zu tun, ein Arbeitsgebiet, das außerdem für die Erwachsenenmedizin größeres Interesse bietet als für die Pädiatrie.

Injiziert man Kaninchen intravenös oder subcutan Traubenzucker, Rohrzucker, wasserlösliche Stärke oder Glykogen in Mengen von 0,175 g pro Kilogramm Tier, so erfolgt keinerlei Plättchenreaktion, ebensowenig wie auf subcutane Injektionen von Oliven- oder Terpentinöl in den gleichen Mengen.

Zusammenfassung.

Injiziert man Kaninchen parenteral artfremdes, primär ungiftiges Eiweiß, so erfolgt eine Blutplättchenzahlenschwankung wie bei einer akuten Infektionskrankheit oder bei parenteraler Einverleibung nicht vermehrungsfähiger, bakterieller Antigene.

Injiziert man körpereignes oder arteignes Eiweiß, so erfolgt ebensowenig eine Blutplättchenreaktion wie nach parenteraler Injektion der nicht antigen wirkenden Eiweißkolloide Leim und Gelatine.

Injiziert man Antigene mehrmals parenteral in der Weise, daß Antikörper dagegen auftreten, so erfolgt bei Antitoxin-, Präcipitin- und Hämolysinbildung, sobald genügende Mengen Antikörper gebildet sind, auf neuerliche Antigenzufuhr in Mengen, die beim blanden Tier außerordentlich wirksam sind, keine Plättchenreaktion mehr.

Nach passiver Immunisierung unterbleibt bei parenteraler Zufuhr des entsprechenden Antigens eine Plättchenreaktion, solange die Immunität nicht durchbrochen wird.

Im anaphylaktischen Schock wurden bei Kaninchen keine Plättchenzahlenschwankungen beobachtet.

Eiweißbausteine bis herab zu den Tripeptiden parenteral einverleibt verursachen dieselben Plättchenzahlschwankungen wie parenteral einverleibte Antigene.

Dipeptide und Aminosäuren parenteral einverleibt verursachen keine Plättchenzahlenschwankungen.

Reinjiziert man Eiweißbausteine, die nicht antigen wirken, aber bei der Erstinjektion dieselben Plättchenzahlschwankungen hervorrufen wie Antigene, in Abständen von 6—8 Tagen, so tritt im Gegensatz zu Reinjektionen von Antigenen immer wieder dieselbe Plättchenreaktion auf wie nach der Erstinjektion.

Die Blutplättchenzahlschwankungen nach Tuberkulininjektionen beim tuberkulosefreien und tuberkuloseinfizierten Menschen und Ka-

ninchen einerseits und beim tuberkulosekranken Menschen und Kaninchen andrerseits sind verschieden.

Bringt man gesunden Kaninchen Kollodiumsäckchen mit lebenden Tuberkeln oder eingeengtem Tuberkulin unter die Haut, so reagieren ihre Plättchen auf Tuberkulininjektionen nach 72 Stunden wie die tuberkulöser Tiere, während sie 24 Stunden nach Entfernung der Säckchen wieder wie gesunde reagieren.

Parenteral einverleibte Kohlenhydrate und Fette rufen keine Plättchenzahlenschwankungen hervor.



Zum Vergleich des Ablaufs des Elektrokardiogramms mit der Stärke der Herzkontraktion.

Von

F. B. Hofmann.

[Aus dem Physiologischen Institute zu Marburg (Direktor Geheimr. Prof. Dr. F. B. Hofmann).]

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 26. Juli 1920.)

Vielfach ist die Frage erörtert worden, ob man aus der Zackenhöhe des Elektrokardiogramms einen Rückschluß auf die Stärke der zugehörigen Systole ziehen könne. Um in dieser äußerst schwierigen Frage zu klaren Anschauungen zu gelangen, empfiehlt es sich, von den einfachsten Verhältnissen auszugehen, wie sie vorliegen, wenn man am isolierten, blutleeren, frei in der Luft suspendierten Froschherzen gleichzeitig die Kontraktionskurve und den Aktionsstrom verzeichnet. Hängt man den Froschventrikel an den Aorten auf und verbindet seine Spitze mit einem Schreibhebel, so verzeichnet man im wesentlichen die Kontraktion eines vom Bulbus cordis zur Herzspitze hinziehenden gespannten Muskelstreifens. An diesen legt man nun an einer Stelle die Reizelektrode an und an zwei andere Stellen die beiden unpolarisierbaren Ableitungselektroden. Sind die beiden Ableitungsstellen unverletzt, so erhält man den zweiphasischen Aktionsstrom, versengt man die eine Ableitungsstelle vorher mit einem heißen Glasstab, so erhält man den zugehörigen einphasischen Aktionsstrom, und kann so an einem und demselben Herzen den Verlauf beider unter verschiedenen Bedingungen miteinander und mit dem Ablauf der Kontraktionskurve vergleichen. Ich habe derartige Versuche in größerer Zahl sowohl mit dem Kapillarelektrometer, als auch mit dem Saitengalvanometer ausgeführt, und möchte nun hier auf einen Faktor hinweisen, der bei meinen Versuchen eine beträchtliche Rolle spielte, der aber bisher bei diesen Vergleichen noch nicht allgemein berücksichtigt worden ist.

Was zunächst den Vergleich des einphasischen Aktionsstromes mit dem Kontraktionsablauf betrifft, so gehen einander beide am unvergifteten Froschherzen in zwei Fällen durchaus parallel, nämlich 1. bei einer Änderung der Reizfrequenz unterhalb des Optimums



des Reizintervalls (vgl. darüber das Folgende!). Je kürzer das Intervall zwischen den Systolen, desto schwächer werden die Kontraktionen, desto niedriger wird aber auch der einphasische Aktionsstrom. 2. Bei der abschwächenden Vaguswirkung. Auch hier nimmt wiederum nicht bloß die Kontraktionsstärke, sondern auch ihr proportional die Höhe des Aktionsstromes ab.[1])

Daneben gibt es freilich andere Fälle, in denen die Proportionalität zwischen der Änderung der Kontraktionshöhe und der Änderung des Aktionsstromes vermißt wird. Zunächst nimmt, wie zuerst ich (l. c.) und später Noyons,[2]) H. Straub,[3]) Samojloff (l. c.), W. Trendelenburg[4]) und Klewitz[5]) fanden, nach der Muskarinvergiftung des Froschherzens die Kontraktionshöhe viel rascher ab, als die Stärke des Aktionsstroms, so daß man schließlich das auffällige Extrem erhält, daß Kontraktionen des Herzens gar nicht mehr zu sehen sind, während die Aktionsströme noch immer, allerdings mit verminderter Stärke, weiter ablaufen. Nun hat freilich neuerdings Einthoven[6]) dargetan, daß das schließliche Verschwinden der Kontraktionen dabei bloßer Schein ist, und daß man mit sehr empfindlichen Registriermethoden auch in diesen Fällen scheinbaren Stillstandes noch äußerst schwache Kontraktionen nachweisen kann. Trotzdem bleibt aber bestehen, daß das Absinken der Kontraktionshöhe und die Abnahme des Aktionsstromes einander nicht proportional gehen, denn während die erstere schon auf einen ganz unbedeutenden Betrag abgesunken ist, hat sich der letztere zur selben Zeit entweder noch gar nicht (Trendelenburg) oder wenigstens nicht im gleichen Ausmaß vermindert.

Ein zweiter Fall, in dem Höhe des Aktionsstromes und der Kontraktion voneinander verschieden sind, tritt unter Treppenbedingungen auf. Bringt man den isolierten stillstehenden Froschventrikel durch künstliche rhythmische Reizung zum Schlagen, so nimmt die Kontraktionshöhe, wenn man das Intervall zwischen zwei Reizungen vergrößert, zunächst bis zu einem gewissen, je nach den Umständen wechselnden Zeitbetrage, den ich[7]) als das „Optimum des Reizintervalls" bezeichnet habe, zu. Verlängert man das Reizintervall über das Optimum hinaus, so nimmt umgekehrt die Kon-

---

[1]) Hofmann, Zur Theorie der Muskelkontraktion. Berichte d. naturw.-med. Vereines zu Innsbruck, Bd. 30, S. 131. 1907. Später bestätigt von Samojloff, Arch. f. d. ges. Physiol. **155**, 471. 1914.

[2]) Onderzoek. Physiol. Lab. Utrecht, 5. Reihe, Bd. 10, S. 208. 1909.

[3]) Zeitschr. f. Biol. **53**, 106. 1910.

[4]) Arch. f. d. ges. Physiol. **144**, 39. 1912.

[5]) Zeitschr. f. Biol. **67**, 279. 1917.

[6]) Vortrag auf der 7. Tagung d. Deutschen Physiol. Ges.: Hamburg 1920. Vgl. ferner Einthoven und Hugenholtz, Ned. Tijdschr. v. Geneesk. **1**, 310. 1919 (zitiert nach Zentralbl. f. Biochemie u. Biophysik **20**, 488).

[7]) Arch. f. d. ges. Physiol. **84**, 130. 1901.



traktionshöhe umsomehr ab, je länger das Reizintervall gemacht wird. Läßt man nach einer längeren Reizpause eine Serie rasch aufeinander folgender Reize einwirken, so ist die erste Kontraktion nach der Pause niedriger, als die folgenden, die allmählich an Höhe zunehmen — „Bowditchsche Treppe". (Bezüglich der gleichzeitigen sehr charakteristischen Änderungen des Kontraktionsablaufs vgl. man meine eben zitierte Abhandlung.) Verzeichnet man nun mit den Kontraktionen auch den einphasischen Aktionsstrom, so stellt sich heraus, daß der erste nach der Pause größer ist, als die nächstfolgenden, die dann eventuell schwach das Phänomen der Treppe erkennen lassen.

Betrachten wir den Aktionsstrom als Index für die Größe des dem mechanischen Kontraktionsakt vorhergehenden Stoffwechselvorganges, der eigentlichen sog. „Erregung", so besagt diese Differenz zwischen Größe des Aktionsstromes und Höhe der Kontraktion, daß unter Umständen bei gleich großer Erregung der mechanische Effekt derselben geringer werden kann. Es wird dann, wie ich in der eingangs zitierten Abhandlung näher ausgeführt habe, die Übertragung der Erregung in den Kontraktionsakt, die Kontraktilität im engeren Sinne, geschädigt, so daß an sich starke Erregungen nur zu einem wenig ausgiebigen mechanischen Effekt führen. Das Gegenteil davon, eine Förderung der Kontraktilität, d. h. eine Verstärkung des mechanischen Effekts der Erregung, erhält man bei Reizung der Förderungsnerven: Die Reizung derselben wirkt der Treppe entgegen.

Für die Beurteilung der Zacken des Elektrokardiogramms sind die Beobachtungen an einphasischen Aktionsströmen nur vorbereitende Untersuchungen, da es sich ja beim Elektrokardiogramm um eine gegenseitige Interferenz der zweiphasischen Aktionsströme verschiedener Muskelbündel handelt. Wir haben uns daher, um der Sache näherzukommen, die Frage vorzulegen, wie sich Änderungen im Ablauf des einphasischen Aktionsstromes am zweiphasischen äußern. Da ergeben nun Überlegung und Experiment übereinstimmend, daß die Größenänderung der beiden Ausschläge des zweiphasischen Aktionsstromes außer von der Größenänderung des einphasischen Aktionsstromes an sich noch von zwei anderen Faktoren abhängt, nämlich 1. von der Leitungszeit der Erregung zwischen den beiden Ableitungsstellen und 2. von der Steilheit des Anstieges bzw. des Absinkens des Aktionsstromes.

Zur näheren Erläuterung greifen wir auf die gewöhnliche Ableitung des zweiphasischen Aktionsstromes aus der teilweisen Kompensation der einphasischen Aktionsströme der beiden Ableitungsstellen zurück, wie sie in Abb. 1 schematisch wiedergegeben ist. Es sei aa^1 der Verlauf des Aktionsstromes, wenn die der Reizstelle näher gelegene Ableitungsstelle, bb^1 der entgegengesetzt gerichtete, sonst aber dem vorigen



gleiche Aktionsstrom, wenn die von der Reizstelle weiter entfernte Ableitungsstelle erregt ist. Ist keine der beiden Ableitungsstellen verletzt, so resultiert aus dem Zusammentreffen der beiden einphasischen Aktionsströme der zweiphasische Aktionsstrom, der durch die stark ausgezogene Linie 1 = erste Phase, 2 = zweite Phase dargestellt ist. Die Strecke *ab* vom Beginn bis zum Gipfel der ersten Phase entspricht der Leitungszeit der Erregung von der ersten bis zur zweiten Ableitungsstelle.

Vergleichen wir nun den zweiphasischen Aktionsstrom in zwei Fällen miteinander, die sich durch verschiedene Höhe der einphasischen Aktionsströme voneinander unterscheiden, und nehmen dabei zunächst an, die Steilheit des Anstieges sei beim hohen und niedrigen Ausschlage des einphasischen Aktionsstroms gleich, bloß das schließlich erreichte Maximum des Ausschlages sei verschieden, so wie es in Abb. 2, in der Kurve 1 den Verlauf des stärkeren, Kurve 2 den Verlauf des schwächeren Aktionsstromes angibt, schematisch eingezeichnet ist. Man erkennt nun sogleich, daß die erste Phase des zweiphasischen Aktionsstromes, die in Abb. 2 punktiert angedeutet ist, trotz der Abnahme der Höhe des einphasischen Aktionsstromes unverändert bleibt, wenn die Leitung der Erregung von der ersten zur zweiten Ableitungsstelle der Strecke *ab* entspricht. Dagegen verkleinert sich die erste Phase bei der Abnahme der Höhe des einphasischen Aktionsstromes, wenn ihre Spitze auf die Vertikale *c* fällt, die Leitungszeit also der Strecke *ac* entspricht. Verringert sich gleichzeitig mit der Abnahme der Höhe des einphasischen Aktionsstromes auch die Geschwindigkeit der Erregungsleitung von der ersten Ableitungsstelle zur zweiten, verlängert sich also die Leitungszeit etwa von *ab* auf *ac*, so nimmt die erste Zacke des zweiphasischen Aktionsstromes sogar an Höhe zu, obwohl der einphasische Aktionsstrom und die Kontraktion unter den gleichen Bedingungen an Höhe abnehmen. Nur im zweiten der eben aufgezählten drei Fälle erhalten wir also bei einer Abnahme der Höhe des einphasischen Aktionsstromes auch eine Abnahme der Höhe des ersten Ausschlages des zweiphasischen Aktionsstromes. Dieser Fall war aber in meinen Versuchen keineswegs die Regel, ich besitze vielmehr vom künstlich gereizten Froschventrikel auch zweiphasische Aktionsströme, in denen

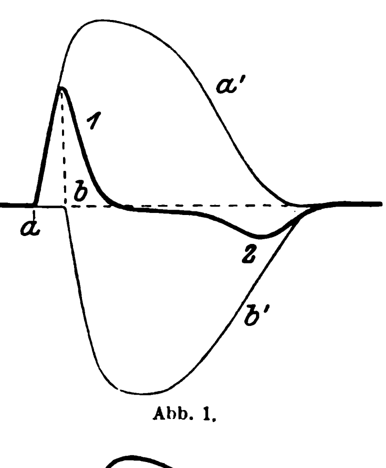


Abb. 1.

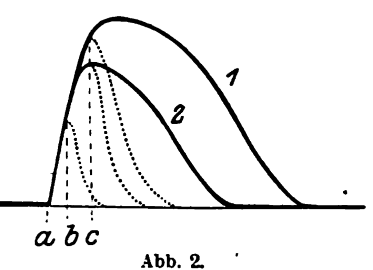


Abb. 2.

der erste Ausschlag trotz der Abschwächung des einphasischen Aktionsstromes unverändert hoch blieb (siehe unten Abb. 4!), ja gelegentlich habe ich sogar eine Zunahme der ersten Zacke bei Verkürzung des Reizintervalls beobachten können.

Die Bedeutung der Leitungsgeschwindigkeit für die Höhe des ersten Ausschlages des zweiphasischen Aktionsstromes hat auch schon de Boer[1]) nachdrücklich betont. Er wies nach, daß bei einer Abnahme der Leitungsgeschwindigkeit der erste Ausschlag höher und vor allem breiter wird, bei einer Zunahme der Leitungsgeschwindigkeit dagegen niedriger und schmäler. In den Schemata, aus denen de Boer diese Folgerungen ableitet, läßt er allerdings die gleichzeitig vorhandene Änderung der Höhe des einphasischen Aktionsstromes unberücksichtigt. Tut man dies, dann ist die Erhöhung und Verbreiterung der ersten Phase in der Tat eine zwingende Folge einer Leitungsverzögerung. Berücksichtigt man aber ferner die mit der Verkürzung des Reizintervalls und der negativ inotropen Vaguswirkung verknüpfte Abschwächung des einphasischen Aktionsstromes, so gelangt man zu meinem obigen Schema, das sich noch mehr den wirklichen komplizierteren Verhältnissen nähert.

Der zweite Faktor, der hier mit zu berücksichtigen ist, ist die Anstiegsgeschwindigkeit des Aktionsstromes. Würde diese bei verringerter Höhe des einphasischen Aktionsstromes gleichfalls weniger steil, wie es in Abb. 3 durch den Übergang von Kurve 1 auf Kurve 2 schematisch dargestellt ist, so würde die Höhe der ersten Phase des zweiphasischen Aktionsstromes bei gleichbleibender Leitungszeit *ab* jedenfalls abnehmen, gleichviel an welcher Stelle des Anstiegs der Umkehrpunkt über *b* liegt. Nun änderte sich allerdings in meinen Versuchen am Froschherzen (bei der abschwächenden Vaguswirkung und bei Frequenzänderungen) die Steilheit des Anstiegs des einphasischen Aktionsstromes trotz verschiedener Höhe desselben nur sehr wenig, so daß das Verhalten der ersten Phase des zweiphasischen Aktionsstromes im wesentlichen durch die Länge der Leitungszeit bestimmt war, wie es oben auseinandergesetzt wurde. Dagegen wird die verschiedene Steilheit des Anstieges stark in Betracht kommen, wenn bei sonst gleicher Dauer des Ablaufs die elektromotorische Kraft des Aktionsstromes größer ist, wie dies z. B. am Elektrokardiogramm bei Hypertrophie der Muskulatur anzunehmen ist.

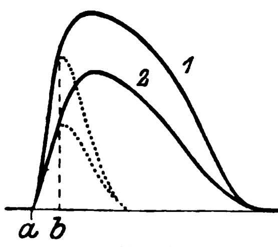


Abb. 3.

Die Überlegungen, die im Vorigen über den ersten Ausschlag des

[1]) De Boer, Zeitschr. f. Biol. 65, 428. 1915. Journ. of Physiol. 49, 310. 1915. Arch. f. d. ges. Physiol. 173, 78. 1919.



zweiphasischen Aktionsstromes angestellt wurden, gelten im allgemeinen auch für den zweiten, bei künstlicher Reizung entgegengesetzt gerichteten Ausschlag des zweiphasischen Aktionsstromes, bloß daß anstelle der Geschwindigkeit des Anstiegs nunmehr die Steilheit des Absinkens tritt. Auch die Größe des zweiten Ausschlages hängt daher nicht einzig und allein von der Höhe, sondern außerdem von der Art des Absinkens des einphasischen Aktionsstromes und von der Änderung der Leitungsgeschwindigkeit ab. Nimmt die Höhe des einphasischen Aktionsstromes bei gleichbleibender Leitungszeit und gleichartigem Absinken des Stromes ab, so nimmt auch der zweite Ausschlag des zweiphasischen Aktionsstromes etwas an Höhe ab. Nimmt aber gleichzeitig mit der Abnahme der Höhe des einphasischen Aktionsstromes die Leitungszeit zu, so kann die Abnahme der Höhe der zweiten Phase verdeckt oder sogar überkompensiert werden durch das stärkere Hervortreten des Endes des zweiten Aktionsstromes. Man denke sich in Abb. 1 die Kurve bb^1 immer weiter nach rechts verschoben, dann wird ihr Ende immer weniger durch den entgegengesetzt gerichteten Strom aa^1 verdeckt, und der Ausschlag 2 wird dementsprechend immer höher. Von großem Einfluß ist ferner die Art des Absinkens des einphasischen Aktionsstromes. Erfolgt dieses steiler, so wird der Ausschlag 2 unter sonst gleichen Umständen ebenfalls höher. Änderungen des Absinkens des einphasischen Aktionsstromes scheinen aber öfter vorzukommen, als Änderungen der Anstiegsgeschwindigkeit. Deshalb sind die Verhältnisse bei der zweiten Phase im allgemeinen noch verwickelter, als bei der ersten.

Der weitaus regelmäßigste Befund bei einer Abnahme der Höhe der einphasischen Aktionsströme, wie sie bei der abschwächenden (negativ inotropen) Vaguswirkung und bei einer Erhöhung der Schlagfrequenz auftritt, ist aber nicht die Änderung der Höhe und Form der Ausschläge, sondern die zeitliche Annäherung des ersten und des zweiten Ausschlages aneinander. Das hängt mit einer Erscheinung am einphasischen Aktionsstrom zusammen, die in Abb. 2 schematisch dargestellt ist. In allen Fällen nämlich, in denen die Höhe des einphasischen Aktionsstromes infolge einer Zunahme der Schlagfrequenz oder bei negativ inotroper Vaguswirkung abnahm, beobachtete ich ganz ohne Ausnahme auch eine Verkürzung seiner Dauer. Wenn also z. B. der Verlauf des einphasischen Aktionsstroms bei langsamer Schlagfolge durch die Kurve 1 in Abb. 2 dargestellt war, so änderte er sich bei Zunahme der Schlagfrequenz oder unter dem Einfluß der abschwächenden Vaguswirkung in die Form der Kurve 2 um: er wurde niedriger und seine Dauer kürzer. Je kürzer aber die Dauer des einphasischen Aktionsstromes ist, desto mehr müssen sich die beiden entgegengesetzten Ausschläge des in Abb. 1 stark eingezeichneten zweipha-



sischen Aktionsstromes einander nähern. **Demnach ist bei künstlicher Reizung die Annäherung der beiden Ausschläge des zweiphasischen Aktionsstroms ein sicheres Zeichen für die Abschwächung des ihnen zugrunde liegenden Erregungsvorgangs**, und zwar ein viel sichereres, als die Form und Größe der ersten oder gar der zweiten Zacke. In den Fällen also, in denen der eigentliche Erregungsvorgang und die Stärke der mechanischen Kontraktion einander parallel gehen, kann man aus der Länge des Intervalls zwischen dem ersten und dem zweiten Ausschlag des zweiphasischen Aktionsstroms in der Tat einen Schluß auf die Kontraktionsstärke ziehen.

Ich führe zur Illustration des Gesagten in Abb. 4 ein Beispiel für diesen Fall an. Oben sind zwei zweiphasische Aktionsströme, die mit dem Kapillarelektrometer aufgenommen wurden, derart übereinander kopiert, daß der Anfang beider Kurven zusammenfällt. Unten sind die zugehörigen Kontraktionskurven in der gleichen Weise übereinander kopiert.[1]) Der Aktionsstrom 1 gehört zur höheren Kontraktionskurve 1, der Aktionsstrom 2 zur kleineren Kontraktionskurve 2. Wie man sieht, kann man am ersten Ausschlag beider Aktionsströme nach oben keinen Unterschied zwischen 1 und 2 entdecken, wohl aber ist der zweite entgegengesetzt (nach unten) gerichtete Ausschlag des Aktionsstromes 2 etwas niedriger, als der von 1. Das ist aber bei derartigen Versuchen durchaus nicht immer der Fall. Ohne Ausnahme aber findet man jedesmal den zweiten Ausschlag des schwächeren Aktionsstromes näher an den ersten herangerückt, als den des stärkeren, wie dies auch in der Abb. deutlich zu sehen ist. Von der Änderung der Leitungsgeschwindigkeit ist diese Erscheinung an und für sich unabhängig. In der Abb. ist die Leitungszeit in den beiden Aktionsströmen gleich, wie man an der gleichen Dauer des Anstiegs der ersten Phase erkennt. Trotzdem ist die Annäherung der beiden Ausschläge aneinander vorhanden.

Die Verkürzung des einphasischen Aktionsstromes bei Abnahme seiner Höhe hat nun natürlich, wie die Abb. 4 ohne weiteres erkennen läßt, auch eine Verkürzung der Gesamtdauer des zweiphasischen Aktionsstromes zur Folge. Auf diesen Zusammenhang zwischen der Dauer des Ventrikelelektrogramms und der Höhe der Kontrak-

[1]) Es handelt sich nicht um eine schematische Abb., sondern um ganz genaue Kopien von Aktionsstrom- und Kontraktionskurven. Beide Kurven wurden mittels des Projektionsapparates vergrößert auf eine Zeichenpapierfläche projiziert, dort die Konturen genau nachgezeichnet und dann die Kurven wieder photographisch verkleinert. Ich habe den Vergleich von Kontraktion und Aktionsstrom auch unter Verwendung des Saitengalvanometers ausgeführt, bringe aber der einfacheren Reproduktion wegen hier bloß ein Beispiel von Kapillarelektrometerkurven.



tionen hat auch schon Mines[1]) aufmerksam gemacht. Seine Versuche sind so angestellt, daß er das Froschherz zwar noch im Körper ließ, es aber an der Spitze suspendierte und seine Kontraktionen verzeichnete. Gleichzeitig wurden zur Ableitung des Elektrogramms eine Elektrode an die Ventrikelspitze, die andere meist an den Venensinus angelegt. Mines fand nun, daß in vielen Fällen der höheren Ventrikelkontraktion auch eine längere Dauer des Ventrikel-Eg.s entsprach. Unter den Ausnahmen, die er beschreibt, befindet sich außer der Wirkung des Kalziummangels auch die von mir schon früher beschriebenen Erscheinungen der Treppe. Dagegen ist bei einer Frequenzzunahme unterhalb des Optimums und mit einer reinen abschwächenden Vaguswirkung regelmäßig die Abnahme der Kontraktionshöhe mit einer Verkürzung des Eg.s verbunden. Faßt man alles zusammen, so kann man sagen, Mines Beobachtungen über die Länge des Eg.'s stimmen bis in die Einzelheiten (Treppe, Wirkung der Förderungsnerven) mit meinen eigenen früheren Untersuchungen, die Mines entgangen waren, überein.

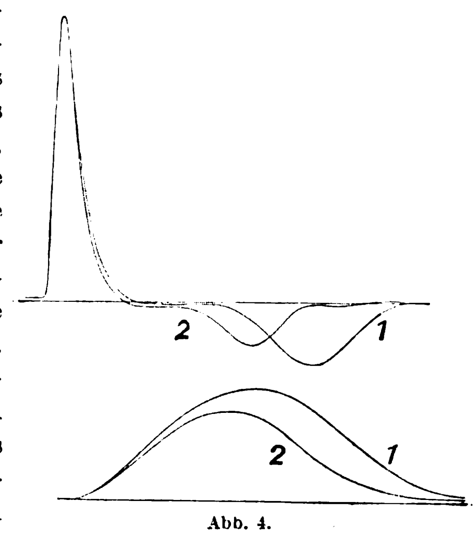


Abb. 4.

Versuche mit gleichzeitiger Verzeichnung der Kontraktionen und des zweiphasischen Aktionsstromes am freihängenden, künstlich gereizten Herzen können natürlich an sich noch keine volle Entscheidung über die viel verwickelteren Verhältnisse am Ekg. des in situ spontan schlagenden Herzens erbringen, aber sie müssen uns die prinzipiellen Gesichtspunkte liefern, die auch im letzteren Falle beim Vergleich von Kontraktionsstärke und Ekg. zu beachten sind. Dabei werden wir allerdings Form und Größe der Finalschwankung des Ventrikels — Einthovens T-Zacke — von vornherein außer Betracht lassen, erstens wegen der theoretischen Unsicherheit in der Deutung dieser Zacke und zweitens wegen der Schwierigkeiten, die sich hier schon am zweiphasischen Aktionsstrom des isolierten Herzens herausgestellt haben[2]). Auf die Vorhofszacke und die Initialschwankung

[1]) Mines, Journ. of Physiol. 46, 188 u. 349. 1913. Mines und Dale, Ebenda, S. 319 und Proc. Physiol. Soc., S. 28. 1913. Mines, Journ. of Physiol. 47, 419. 1914.

[2]) Ich gehe deshalb auch auf die Schlußfolgerungen über die Veränderung der T-Zacke bei einer Änderung der Leitungsgeschwindigkeit, wie sie de Boer (a. a. O.) für das Elektrogramm des spontan schlagenden Froschventrikels aus seinen Versuchen zieht, nicht weiter ein.



des Ventrikels — Einthovens R-Zacke — könnten wir aber unsere obigen prinzipiellen Überlegungen wohl anwenden. Zwar werden wir aus der Größenänderung der Zacke allein einen sicheren Rückschluß auf die Stärke der ihr zugrunde liegenden Erregung nicht ohne weiteres ziehen dürfen. Wenn man aber neben der Höhe des Ausschlags auch die Dauer und die Steilheit des Anstieges mit genügender Genauigkeit feststellen könnte, so wäre dann allerdings unter gewissen einschränkenden Bedingungen, die sich aus dem oben Gesagten ergeben, manchmal ein solcher Rückschluß möglich. Freilich ist das ein komplizierter Umweg, der auch nicht immer zum Ziele führen wird. Das sicherste Kennzeichen einer Abschwächung der Erregung bleibt daher vorläufig auch am Ekg. des in situ spontan schlagenden Herzens nicht die Zackenhöhe, sondern der Abstand zwischen der Anfangs- und Endschwankung des Ventrikel-Ekg.s, — Einthovens R- und T-Zacke. Daß diese sich bei der Abnahme der Schlagfrequenz auch am Säugetierventrikel merklich verlängert, ist von Einthoven[1]) gefunden und von Samojloff[2]) bestätigt worden. In beiden Fällen handelte es sich um eine durch Vagusreizung hervorgerufene Abnahme der Schlagfrequenz. Bei der Vagusreizung am Säugetierherzen überwiegt bekanntlich der fördernde Einfluß der Pausen zwischen den Systolen weitaus über die abschwächende (negativ inotrope) Vaguswirkung, welche durch die erstere vollständig maskiert wird. Dabei fand sich nun regelmäßig eine geringe Verlängerung des Intervalls zwischen R und T. Ich habe mich ferner außerdem durch Saitengalvanometerversuche am Ventrikel von jungen Hunden davon überzeugt, daß auch der einphasische Aktionsstrom bei einer Verkürzung des Reizintervalls sich in genau derselben Weise gleichzeitig abschwächt und verkürzt, wie es in Abb. 2 durch den Übergang von Kurve 1 auf Kurve 2 dargestellt ist. Damit ist nachgewiesen, daß die experimentellen Grundlagen für diese Deduktionen auch beim Säugetierventrikel zu Recht bestehen. Man wird sich freilich keiner Täuschung darüber hingeben dürfen, daß auch diese Veränderungen in der Dauer des Aktionsstromes am Säugetierventrikel viel weniger ausgesprochen sind, als am Froschventrikel, und daß sie insbesondere am Ekg. leicht durch anderweitige Formänderungen der Kurve, wie sie z. B. in den Versuchen von H. E. Hering,[3]) Rothberger und Winterberg[4]) und anderen zu sehen sind, vollkommen in den Hintergrund gedrängt werden können.

Weitaus das interessanteste Ergebnis auch für die Beurteilung

---

[1]) Arch. f. d. ges. Physiol. **122**, 517. 1908.

[2]) Ebenda, **135**, 417. 1910. Am Froschherzen fand Samojloff ebenso, wie ich, bei der Vagusreizung, sobald die Ventrikelkontraktionen kleiner wurden, eine Verkürzung des Aktionsstromes.

[3]) Ebenda, **127**, 155. 1909.

[4]) Ebenda, **135**, 506. 1910.

pathologischer Fälle scheint mir aber die Schädigung der Kontraktilität im eingangs dargelegten Sinne unter Treppenbedingungen und die Verbesserung derselben durch die Reizung der Förderungsnerven zu sein. Daß die auf eine etwas längere Pause folgende Kontraktion mitunter niedriger ist, als die Systole bei kürzerem Reizintervall, ist eine auch am Säugetierherzen wiederholt gemachte Beobachtung. Daß es sich hierbei um eine Schädigung der Kontraktilität im engeren Sinne handelt, ist nach den Ergebnissen am Froschherzen so gut wie sicher, nur ist es bisher am Säugetierherzen noch nicht genauer untersucht worden. Die Förderung der Kontraktilität durch den Sympathicus scheint sich aber aus den Versuchen von Rotberger und Winterberg tatsächlich ablesen zu lassen. Die Autoren berichten nämlich, daß nach dem Wegfall der beiden Ganglia stellata die Herzkontraktionen eigentümlich oberflächlich und kraftlos erschienen. Sieht man sich aber ihre Abb. 1 für den Verlauf des Ekg.s nach Wegfall des Tonus der Förderungsnerven an, so zeigt es eine ausgesprochene Verlängerung des Intervalls R—T, weist also auf eine Verlängerung und eine zweifellos damit verbundene Erhöhung der Aktionsströme hin, die auch der Abnahme der Pulsfrequenz entspricht.[1]) Das ist aber dieselbe Erscheinung herabgesetzter Kontraktilität, die man am Froschherzen unter Treppenbedingungen beobachtet. Es erscheint mir sehr wahrscheinlich, daß in dieser Abnahme der Kontraktilität ein Zeichen für jenen Zustand des Herzens gefunden werden könnte, den die Kliniker als „schlaffes" Herz bezeichnen.

Schließlich möchte ich, ohne mich in lange theoretische Diskussionen einzulassen, noch bemerken, daß der eben auseinandergesetzte Zusammenhang zwischen der Verlängerung des Intervalls R—T mit der Zunahme der Stärke und Dauer des einphasischen Aktionsstromes und der ihm zugrunde liegenden Erregung davon unabhängig ist, ob man in bezug auf die Erregungsleitung im Ventrikel der von Kraus und Nicolai oder einer der anderen neuerdings geäußerten Ansichten beitritt. Unsere Überlegungen vertragen sich mit jeder dieser Hypothesen, wenn nur die Grundanschauung über die Ableitung des zweiphasischen aus dem einphasischen Aktionsstrom dabei aufrecht erhalten wird.

[1]) In dem Schema am Schlusse der Abhandlung ist eine Verlängerung des Intervalls R—T nicht merklich, hier ist aber auch keine besondere Frequenzabnahme verzeichnet.



(Aus der Medizinischen Klinik der Universität Breslau [Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Minkowski].)

Der Einfluß der intravenösen Injektion hypertonischer Lösungen auf die Zusammensetzung und die Gerinnungsfähigkeit des Blutes.

Von

Dr. **Paul Schenk,**
Assistent.

(Eingegangen am 5. August 1920.)

Auf der Suche nach gerinnungsbefördernden therapeutisch anwendbaren Mitteln hat man auch zur intravenösen Injektion hypertonischer Lösungen in die Blutbahn gegriffen, in der Hoffnung, daß mit dem zur Wiederherstellung der Isotonie des Blutes stattfindenden Einströmen von Gewebsflüssigkeit in die Blutbahn auch gerinnungsbefördernde Substanzen, z. B. die Thrombokinase, eingeschwemmt würde.

Die Injektion hypertonischer Kochsalzlösungen wurde zuerst von v. d. Velden[42]) [43]) [44]) vorgenommen. Er sah bereits 1909 nach Injektion von 5 ccm 10 proz. Lösung für die Dauer einer halben Stunde eine starke Beschleunigung der Gerinnung, die er auf Mobilisierung von Thrombokinase zurückführte. 1919 stieg er bis auf 100 ccm der 10 proz. Lösung[43]) und erzielte dadurch eine histogene Hydrämie. R. Magnus[25]) stellte gleichfalls eine Blutverwässerung nach Infusion konzentrierter NaCl-Lösung fest, fand jedoch außerdem, daß gleichzeitig Salz in den Geweben deponiert wurde, um bei fortschreitender Salzeliminierung wieder ins Blut zurückgeführt zu werden. Auch Blümel[3]) hält, wie v. d. Velden, NaCl für das beste Hämostatikum. Störende Nebenwirkungen wurden bei diesen Injektionen außer dem bekannten Kochsalzfieber scheinbar nie beobachtet.

Die Injektion hypertonischer Traubenzuckerlösung nahm bereits 1884 Brasol vor. Er stellte damals schon nach Injektion einer 40 proz. Lösung ein Sinken der Hämoglobinwerte bis auf die Hälfte des Ausgangswertes fest. Schreiber[34]) empfahl dann 1913 die Infusion von 200 ccm 20 proz. Lösung zur Blutstillung, weil er dadurch eine Beförderung der Blutgerinnung hatte feststellen können. Die ersten genaueren Untersuchungen stellte Lippschitz[19]) bei Kaninchen an.



Er fand sofort nach der Jnjektion einer 25 proz. Lösung eine starke Blutverdünnung, die nach $1^1/_2$ Stunden eine Eindickung durch Abstrom von Wasser durch die Nieren und Nachrücken von NaCl aus den Geweben zur Folge hatte und schließlich nach 4—6 Stunden in eine 2. Hydrämie mit Hypoglykämie ausging. Die kürzlich von W. Nonnenbruch und W. Szyszka[50]) mitgeteilten Resultate über Untersuchungen am Menschen stimmen im wesentlichen mit denen von Lippschitz überein, doch war bei ihren Untersuchungen die Blutverdünnung nicht so deutlich ausgeprägt, ja sie konnten sogar einige Male eine Eindickung des Blutes bald nach der Infusion feststellen. Ob es jedoch glücklich ist, als bestes Maß für die Schwankungen des Wassergehaltes des Gesamtblutes die Blutkörperchenzahl im Capillarblut anzunehmen, möchten wir dahingestellt sein lassen. — Daß der Blutzuckerspiegel bereits 15 Min. p. inj. wieder den Ausgangspunkt erreicht hat, wies bereits 1913 Thannhauser[41]) nach. — Die Nebenwirkungen der Injektion derartiger Lösungen werden sehr verschieden geschildert. Voit, Berendes[1]), Walterhöfer[45]) sahen Fieber bis zu 40° auftreten, Schreiber nicht. Glykosurie und Diuresesteigerung fand Kausch, Lippschitz, Schwarz und Nonnenbruch. Schreiber und Bingel[2]) nicht.

Andere störende Nebenwirkungen wurden nie bei der Injektion hypertonischer Traubenzuckerlösung beobachtet.

Erst in den letzten Jahren wagte man sich an die intravenöse Injektion größerer Calciummengen. Trotzdem schon lange bekannt ist, daß zur Aktivierung des Thrombogens durch die Thrombokinase Calcium nötig ist [Morawitz[30]), Fuld, Spiro*)] und daß Vermehrung des Calciumgehaltes des Blutes infolge Störung des Gleichgewichtes der Ionenkonzentration die Gerinnungszeit kürzt, wagte man in Befürchtung zu schwerer Nebenwirkungen auf Herzaktion, vegetatives Nervensystem und vielleicht auch auf das Blut selbst erst in der neuesten Zeit, in der intravenösen Ära, die Injektion stärker konzentrierter Calciumlösungen. Die ersten Versuche machten Schmerz und Wischo 1917[53]) mit der Injektion von 10—40 ccm einer 2,5 proz. Lösung von Calc. lactic in physiologischer Kochsalzlösung. Sie erzielten mit 0,1—0,25 g bereits nach 10 Min. eine Verkürzung der Gerinnungszeit um 27—35%, die bis zu 24 Std. anhielt. Trotzdem bürgerten sich die Injektionen in der Praxis nicht ein. Es folgten die Versuche von Heubner und Rona[8]) [9]) mit 5 proz. Calciumchloridlösung am Kaninchen und die Empfehlung therapeutischer Verwendung einer 5—10 proz. Calciumchloridlösung von Maendl[26]). Heubner sah nach intravenöser In-

*) Auch nach der Gerinnungstheorie von Woolridge-Nolf[48]), die diesen Vorgang als eine chemische Fällungsreaktion dreier kolloidaler Körper ansieht, ist Calcium dabei unbedingt erforderlich.

fusion von 0,12—0,27 g Calciumchlorat. cryst. pro kg Körpergewicht in 5 proz. Lösung starke Erhöhung der Blutgerinnung, jedoch auch Pulsarrhythmie und depressive Nervenwirkung auftreten. Maendl bei Lungenkranken nach Injektion von 5—10 ccm einer 5—10 proz. $CaCl_2$-Lösung neben guter Allgemeinwirkung deutliches Nachlassen der Blutungen. Daß bei Injektion sehr großer Calciummengen eine gewisse Gefahr für das Herz besteht, zeigte F. Kraus[17]) in seinen Versuchen an Kaninchen, bei denen er durch rasche Infusion einer 2,5 proz. Lösung Herzarrhythmien und sogar systolischen Herzstillstand erzielte.

Es fehlen jedoch noch exakte Untersuchungen der Schwankungen, welche die einzelnen Blutbestandteile beim Menschen nach Injektion hypertonischer Lösungen erleiden*). Unsere in dieser Richtung angestellten Versuche wurden mit Kochsalz-, Traubenzucker und Calcium unternommen.

A. Intravenöse Kochsalzinfusion.

Wir infundierten zunächst den Versuchspersonen langsam 100 ccm einer 10 proz. Lösung. Die Infusion wurde völlig beschwerdefrei vertragen, hier und da trat eine schnell vorübergehende Hitzewallung auf. nach 5—10 Min. ein mehr oder minder starker Durst und meist auch eine Temperaturerhöhung bis auf 38,2°. Alle diese Erscheinungen wurden naturgemäß stärker, als wir 120—130 ccm infundierten, d. h. 12—13 g NaCl. Doch sahen wir nie eine dem Patienten lästige Störung des Allgemeinbefindens. Der NaCl-Spiegel des Serums stieg nach der Injektion, z. B. von 0,59 auf 0,64% und war nach etwa $1^1/_2$ Std. wieder auf 0,61% herabgesunken. Die Diurese stieg naturgemäß während der nächsten 2 Tage um je 800—1000 ccm. Der Blutdruck zeigte keine bedeutenden Schwankungen. Im Blute zeigte sich alsbald nach der Infusion eine beträchtliche Verwässerung als Folge einer Autotransfusion aus den umgebenden Geweben. Die Volumenprozente der Formelemente nahmen um 6—9% ab, der Eiweißgehalt des Serums um 0,6—1,3%. Eine weitere Folge dieser Gewebsauslaugung war die wahrscheinlich durch Vermehrung der aus den Geweben stammenden Thrombokinase eintretende Beschleunigung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes, die in wechselnder Stärke, jedoch stets deutlich erkennbar auftrat. Diese Gerinnungsbeschleunigung war am stärksten $^1/_2$ Std. p. inj., blieb jedoch noch bis zu $1^1/_2$—2 Std. nachher nachweisbar. Die anderen Veränderungen gingen langsamer zurück. 4 Std. p. inf. war ungefähr derselbe Blutbefund zu erheben wie vorher.

Methodik: Zur Vol. Proz. Bestimmung wurde das aus der Fingerbeere entnommene Blut im Hämatocriten sofort ohne Zusatz 15 Min.

*) Die oben erwähnte Arbeit Nonnenbruchs erschien nach Fertigstellung dieser Arbeit.

lang zentrifugiert (elektrische Zentrifuge, 3000 Umdrehungen), die Gerinnungsbestimmung erfolgte im Venenblut (Uhrschälchen, Methode Sahli-Fonio), die Bestimmung des Eiweißgehaltes nach Kjeldahl, die Kochsalzbestimmung mit der Mikromethode nach Ivar Bang.

Beispiele:

		Vorher		2. Entnahme	3. Entnahme	4. Entnahme	Bemerkg.
Pat. Ka. 28. III. 20 60 kg.	Vol. Proz.	4^h 30: 42%	4^h 57′ Infusion v. 100 ccm NaCl 10%	5^h 20: 34%	6^h 03′; 38%	6^h 52′: 39%	Hgl = 80% Temp. 37,2°
	Blutentnahme	4^h 55′		5^h 30′	6^h 24′	7^h	
	Beginn d. Gerinnung	5^h 03′ } 8:14′		5^h 35′ } 5:10′	6^h 28′ } 4:8′	7^h 07′ } 7:13′	
	Ende der „	5^h 09′		5^h 40′	6^h 32′	7^h 13′	
	Eiweißgeh. d. Serums	4^h 55′: 8,81%		5^h 30′: 7,48%	6^h 24′: 7,63%	7^h: 8,21%	
	NaCl „ „ „	0,59%		0,64%	0,61%	0,60%	

		Vorher		2. Entnahme	3. Entnahme	Bemerkg.
Pat. Si. 6. IV. 20	Vol. Proz.	8^h 30′: 40%	8^h 55′ Infusion v. 130 ccm 10% NaCl	9^h 25: 34%	10^h 46: 38%	Hgl = 75% Temp. 38,2°
	Blutentnahme	8^h 53′		9^h 49′	10^h 39′	
	Beginn d. Gerinnung	9^h 14′ } 21:33′		10^h 01′ } 12:23′	10^h 54′ } 15:30′	
	Ende „ „	9^h 26′		10^h 12′	11^h 09′	
	Eiweißgeh. d. Serums	8^h 53: 8,75%		—	10^h 39′: 7,64%	

Urinmenge: 4. IV.: 1500 ccm, 5. IV.: 1700 ccm, 6. IV.: 2600 ccm, 7. IV.: 2400 ccm, 8. IV.: 1400 ccm.

B. Intravenöse Traubenzuckerinfusion.

Hier untersuchten wir zunächst den Einfluß einer Infusion von 200 ccm 20 proz. chem. reinen Traubenzuckers. Die Lösung des Zuckers

Beispiele:

		Vorher		2. Entnahme	3. Entnahme	Bemerkung.
Pat. Ke. 26. XII. 19.	Blutentnahme	8^h 37′	8^h 38′ Infusion von 200 ccm 20% Traubenzucker	9^h 20′	11^h 10′	Glykosurie von 3,2 g Temp. 37,8°.
	Beginn der Gerinnung . .	8^h 46′ } 9:38′		9^h 27′ } 7:17′	11^h 17′ } 7:35′	
	Ende der Gerinnung . .	9^h 15′		9^h 37′	11^h 45′	
	Eiweißgehalt des Serums .	8^h 37′: 8,5%		9^h 20′: 7,50%	11^h 10′: 6,98%	
Pat. Ka. 19. III. 20 56 kg	Blutdruck . .	7^h 50′: 120 mm	8^h 13′—8^h 20′ Infusion von 200 ccm 20% Traubenzucker	8^h 37′: 110 mm	9^h 35′: 115 mm	12^h 30′: 28% Nächsten Morgen 7^h 50′: 31%.
	Vol. Proz. . .	7^h 40′: 32%		8^h 45′: 26%	9^h 22′: 27%	
	Blutentnahme	8^h 12′		9^h	10^h	
	Beginn der Gerinnung . .	8^h 26′ } 14:38′		9^h 12′ } 12:26′	10^h 10′ } 10:30′	
	Ende der Gerinnung . .	8^h 50′		9^h 26′	10^h 30′	
	Eiweißgehalt des Serums .	8^h 12′: 8,13%		9^h: 7,35%	10^h: 7,56%	

Beispiele:

		Vorher		2. Entnahme	3. Entnahme	4. Entnahme	Bemerkung.
Pat. Jo. 21. III. 1920 56 kg	Blutdruck	$2^h40'$: 140 mm	$3^h01'$—$3^h8'$ Infusion von 200 ccm 30% Traubenzucker	$3^h30'$: 146 mm	$4^h20'$: 138 mm	$5^h20'$: 142 mm	Hgl 65% Schüttelfrost. Temp. $7^h30'$: 39,5° $9^h30'$: 39,5°. Allgemeinbefinden sonst gut. Keine Glykosurie.
	Vol. Proz.	$2^h31'$: 38%		$3^h21'$: 33%	$4^h10'$: 31%	$5^h38'$: 34%	
	Blutentnahme..	$3^h01'$		$3^h35'$	$4^h23'$	$5^h29'$	
	Beginn der Gerinnung	$3^h12'$ (11:27′)		$3^h43'$ (8:20′)	$4^h32'$ (9 : 18′)	$5^h39'$ (10:26′)	
	Ende der Gerinnung	$3^h28'$		$3^h55'$	$4^h41'$	$5^h55'$	
	Eiweißgeh. d. Serums	$3^h01'$: 7,18%		$3^h35'$: 6,63%	$4^h23'$: 5,94%	$5^h29'$: 7,00%	

geschah teils in Aqua dest., teils in Ringer-Lösung. Die Infusion wurde stets gut vertragen. Der Blutdruck wurde nicht merkbar beeinflußt. Die histogene Hydrämie war — nach Abzug der künstlich geschaffenen — ebenso stark wie bei der Kochsalzinfusion, die Gerinnung wurde jedoch meist in noch stärkerem Maße beschleunigt. In den meisten Fällen trat geringe Glykosurie und Diuresesteigerung auf, stets Fieber. Letzteres wurde sehr angreifend, als wir die Konzentration steigerten und bis zu 200 ccm 30 proz. Lösung infundierten. Hier trat 1—1$^1/_2$ Std. p. inf. ein starkes Kältegefühl und Schüttelfrost auf, und die Temperatur blieb für mehrere Stunden auf 39,5. Eigenartigerweise bekamen diese Pat. trotz der größeren Zuckermenge keine Glykosurie. Dieses kann u. a. die Folge des durch die Hyperthermie hervorgerufenen vermehrten Energieumsatzes gewesen sein.

Der Höhepunkt der Gerinnungsbeschleunigung war hier wie bei der Kochsalzinfusion $^1/_2$—1—1$^1/_4$ Std. p. inf. Die Hydrämie wurde erst ganz allmählich während der nächsten Stunden wieder ausgeglichen.

C. Intravenöse Calciuminjektion.

Hier galt es mit besonderer Vorsicht vorzugehen. Wir wissen aus den Untersuchungen von Loeb[20]) [21]), daß das Verhältnis der Ca- zu den Na-Ionen im Körperhaushalt von größter Wichtigkeit ist, daß Injektion einer 4 proz. $CaCl_2$-Lösung beim Tier sofort eine unregelmäßige Herzaktion zur Folge hat, welche jedoch durch eine folgende Injektion von 4 proz. NaCl-Lösung wieder zur Norm zurückgebracht wird. Auch Heubner und Rona fanden im Tierversuch nach Calciuminfusion Pulsarythmien, die Kraus[17]) bis zum systolischen Herzstillstand steigern konnte. Fast alle Untersucher fanden im Tierversuch Blutdrucksenkung (Loeb, Fleischer, Chiari und Fröhlich[6]), Kraus), nur Maendl stellt am Menschen eine Blutdrucksteigerung fest.

Wir machten daher unsere ersten Untersuchungen unter ständiger Kontrolle des Elektrokardiogramms und injizieren äußerst langsam,



da wir ja eine recht gleichmäßige Verteilung des Calciums auf die gesamte Blutmenge erzielen, eine vielleicht ungünstige Herzwirkung dagegen nach Möglichkeit vermeiden wollten. Wahrscheinlich haben wir die Calciumwirkung auf die Zelle als eine Verfestigung des Membrankolloids anzusehen, und wir wissen, daß Fällungen kolloidaler Systeme abhängig sind von der Schnelligkeit, mit der das fällende Agens zugesetzt wird.

Als Salz benutzten wir das Calcium chloratum crystallisatum pur. $= CaCl_2 + 6 H_2O$ mit dem Mol.-Gewicht 219 und stellten uns die Lösung stets frisch her. Zunächst wurden 10 ccm einer 10 proz. Lösung injiziert. 10—15 Sek. nach der Injektion trat eine von der Mundschleimhaut bis zur Genitalschleimhaut fliegende innere Hitzwelle von 10 Sek. Dauer auf (cf. Maendl). Die Herzaktion blieb regelmäßig und auch im E. K. G. war nur in einzelnen Fällen eine Zunahme der Periodenlänge um 1—2 Fünftel Sek. feststellbar. Die einzelnen Zacken blieben unverändert. Darauf gingen wir allmählich zu konzentrierteren Lösungen über und injizierten je 10 ccm einer 15—20—25—30 proz. Lösung, d. h. bis zu 0,073 g $CaCl_2 + 6 H_2O$ pro kg Körpergewicht, und ungefähr das $2^1/_2$—3fache des im Blute vorhandenen Calciuns (unter Zugrundelegung der von Jansen [12]) [13]) festgestellten Menge von 12 mg CaO in 100 ccm Blut berechnet). Auch hierbei waren außer der Hitzwelle keine Störungen des Allgemeinbefindens und keine besondere Veränderung im E. K. G., abgesehen von einer gelegentlichen geringfügigen Verlängerung der Periode um 1—2 Fünftel Sek. festzustellen. Die A (P)-Zacke wurde hie und da etwas kleiner, die F (T)-Zacke blieb stets unverändert. Einige Male trat eine ziemlich starke Brechneigung und ein allgemeiner Schweißausbruch auf. Da nach den Untersuchungen von Heubner und Rona der Calcium-Blutspiegel bereits eine halbe Stunde nach der Injektion wieder deutlich abgesunken ist, wiederholten wir nach einer Stunde die Injektion mit 10 ccm einer 10—20 proz. Lösung, so daß wir im ganzen ca. 4 g $CaCl_2 + 6 H_2O$ injizierten. Auch diese zweite Injektion wurde gut vertragen und hatte keinen Einfluß auf das E. K. G.

Verschiedentlich ist im Tierversuch eine Verstärkung der Calciumwirkung durch Digitalis festgestellt worden. Nach den Untersuchungen Loewis soll Calcium wie Digitalis die Systole begünstigen und in großen Dosen zum systolischen Herzstillstand führen. Doch kann die Digitaliswirkung nur zustande kommen, wenn Calcium in der Speisungsflüssigkeit oder wenigstens in minimalen Dosen noch in der Herzmuskulatur selbst vorhanden ist. Loewi[23]) [24]) ist auf Grund seiner Erfahrungen der Ansicht, daß die Digitalis das Herz für Calcium sensibilisiere und daß daher die Digitaliswirkung in Wirklichkeit lediglich eine Steigerung der physiologischen Calciumwirkung sei. In den Fällen, in denen Stro-



phantin wirksam ist, müßte nach seiner Ansicht auch Vermehrung der Ca-Konzentration des Blutes wirksam sein. Loewi warnt daher vor einer Kombination von Calcium und Strophantin. Pietrowski[32]) dagegen glaubt auf Grund seiner Untersuchungen, daß das Strophantin wie das Calcium dadurch tonussteigernd auf die Herzmuskelfaser wirken, daß sie eine Fällung und Verfestigung der Faseroberfläshe herbeiführen, daß beide sich also in der Wirksamkeit addieren. Demgegenüber ist die lähmende NaCl-Wirkung auf das Herz die Folge einer Oberflächenquellung der Muskelfaser, die der physiologischen Änderung der Oberflächenspannung bei der normalen Kontraktion entgegenwirkt. — Störungen beim Menschen durch die Kombination von Calcium und Digitalis hat angeblich Starkenstein[39]) gesehen. Fleckfieberkranke, die unter Calcium standen, bekamen nach Digitalis auffallend schnell Bradykardie.

Zur Prüfung der Wirksamkeit der Kombination beider injizierten wir zunächst 10 ccm einer 25 proz. Calciumlösung und 1 Std. später 0,5 mg Strophantin — Böhringer intravenös. Der Erfolg war subjektiv wie objektiv absolut negativ. Das E. K. G. änderte sich gar nicht oder zeigte wie auch ohne Strophantin eine geringe Periodenverlängerung. Auch die Injektion von 0,5 mg Strophantin 40 Minuten vor der Calciumgabe zeigte keine wahrnehmbare Sensibilisierung des Herzens für Calcium.

In weiteren Versuchen steigerten wir zuerst die Erregbarkeit des Herzvagus durch subkutane Injektion von 1 mg Eserin. salicyl. und injizierten 20 Min. später 2,5 g $CaCl_2$ (+ 6 H_2O). Hierauf zeigte sich alsbald eine ausgesprochene Bradykardie (Pulsfrequenz von 68 auf 48 in der Minute) und im E. K. G. neben einer Periodenverlängerung von $4^1/_2$ auf $5^1/_2$ Fünftel/Sek. eine sehr auffallende Verkleinerung aller Zacken. Zwar gilt im allgemeinen der Satz, daß aus der Größe der einzelnen Zacken noch keine Schlüsse auf die Arbeit des Herzens gezogen werden können, doch hat Weitz am Katzenherzen nachgewiesen, daß bei Abnahme der Kontraktionsfähigkeit des Herzens ein Kleinwerden der Zacken erfolgt, und, wie Kraus festgestellt hat, ist bei Herzstillstand in stärkster Dauerkontraktion überhaupt kein Aktionsstrom nachzuweisen. Wir sind daher geneigt, das auffallende Kleinerwerden aller Zacken als Folge einer durch starke Vagusreizung oder Tonussteigerung der Herzmuskelfasern hervorgerufenen Störung in der Bildung oder im Ablauf des Aktionsstromes des Herzens anzusehen.

Nach diesen einleitenden Untersuchungen prüften wir den Einfluß der Calciuminjektion auf die Gerinnungsfähigkeit des Blutes. Wir benutzten hierzu eine 25 proz. Lösung, von der wir im Zeitraum von 5—6 Min. 10 ccm injizierten = 2,5 g $CaCl_2$ (+6 H_2O). Wir gingen dabei von der Überlegung aus, daß wir durch diese großen Calcium-

dosen nicht nur das zur Bildung von Fibrinferment nötige Calcium vermehren, sondern daß es vielleicht auch möglich ist, diese Calciumwirkung noch durch Einschwemmung von gerinnungsbefördernden Substanzen histogener Natur (Thrombokinase) zu verstärken. Unsere Vermutungen wurden bestätigt. Die Gerinnungsbeschleunigung war eine außerordentlich starke, bedeutend stärker als nach Kochsalz- und Traubenzuckerinfusion.

Beispiele:

					2. Entnahme		Bemerkungen
Pat. Go. 8. IV. 20 Inj. v. 0,035 g pro kg Körpergewicht	Blutdruck............	$6^h 20'$:115 mm		$7^h 15'$ Injekt. v. 10 ccm 20% $CaCl_2$ = 2,0 g $CaCl_2 + 6 H_2O$	$7^h 20'$:120 mm		Herzperiod. v. $^5/_5$ a. $^6/_5$ Sec. A-Zacke kleiner als vorher. 1. E. K. G. 7^h; 2. E. K. G. $7^h 45'$.
	Blutentnahme	$6^h 30'$			$7^h 26'$		
	Beginn der Gerinnung.	$6^h 54'$	24:34′		$7^h 32'$	6:16′	
	Ende „ „	$7^h 04'$			$7^h 42'$		
	Eiweißgehalt des Serums	$6^h 30'$: 8,11%			$7^h 26'$: 7,96%		

					2. Entnahme			3. Entnahme		Bemerkung.
Pat. Sei. 12. IV. 20. Inj. von 0,047 g + 0,03 g pro kg	Blutdruck ..	$8^h 15'$:165 mm		$8^h 28'$ Injektion von 10 ccm 25% $CaCl_2$ = 2,5 g $CaCl_2 + 6 H_2O$	$8^h 35'$:190 mm		$9^h 25'$ Infusion von 8 ccm 20% $CaCl_2$ = 1,6 g $CaCl_2 + 6 H_2O$	$9^h 42'$:194 mm		1.E.K.G.: $8^h 10'$ 2.E.K.G.: $8^h 47'$ 3.E.K.G.: $9^h 40'$ Periode stets $3^1/_2$ fünftel Sek. Alle Zacken bleiben gleichmäßig. Bricht nachher.
	Puls	$8^h 17'$:86 in der Min.			$8^h 37'$:82 in der Min.			$9^h 45'$:88 in der Min.		
	Blutentnahme....	$8^h 26'$			$9^h 23'$			10^h		
	Beginn der Gerinnung	$8^h 37'$	11:21′		$9^h 27'$	4:10′		$10^h 06'$	6:14′	
	Ende der Gerinnung...	$8^h 47'$			$9^h 33'$			$10^h 14'$		
	Eiweißgehalt d. Serums	$8^h 26'$:6,39%			$9^h 23'$:6,29%			10^h:6,32%		
Pat. Ku. 11. IV. 20. Inj. von 0,073 g + 0,024 g pro kg	Blutdruck ..	8^h:130 mm		$8^h 10'$ Inj. von 10 ccm 30% $CaCl_2$ = 3 g $CaCl_2 + 6 H_2O$	$8^h 40'$:145 mm		$9^h 25'$ Inj. von 10 ccm 10% $CaCl_2$ = 1,0 g $CaCl_2 + 6 H_2O$	$9^h 40'$:145 mm		1.E.K.G.: $7^h 50'$ 2.E.K.G.: $8^h 50'$ 3.E.K.G.: $9^h 53'$ Herzperiode stets $^3/_5$ Sek. Alle Zacken bleiben gleichmäßig. Brechneigung.
	Blutentnahme....	$8^h 08'$			$8^h 45'$			$9^h 23'$		
	Beginn der Gerinnung	$8^h 18'$	10:29′		$8^h 50'$	5:16′		$9^h 30'$	7:20′	
	Ende der Gerinnung...	$8^h 37'$			$9^h 01'$			$9^h 43'$		
	Eiweißgehalt d. Serums	$8^h 08'$:8,31%			$8^h 45'$:7,94%			$9^h 23'$:7,53%		

Ob durch die plötzliche Einverleibung von 2,5 g $CaCl_2$ eine Hydrämie eintritt, konnte durch die Eiweißbestimmung nicht genau festgestellt werden. Die Resultate waren nicht eindeutig genug und lagen innerhalb der Fehlergrenzen. Theoretisch mußte diese Salzmenge genügen. Doch steht dem andererseits die Tatsache entgegen, daß Calcium, wenigstens solange der Blutspiegel erhöht ist, dichtend auf die Intercellularsubstanz der Blutcapillaren wirkt [Chiari und Januschke[5])]. Die Gerinnungsbeschleunigung war stets eine bedeutende,





und die mit ihr Hand in Hand gehende Erhöhung der Viscosität des Blutes mag wohl auch die Ursache für die fast stets nachweisbare, wenn auch oft nur geringe Erhöhung des Blutdrucks gewesen sein (cf. Maendl).

Unsere Erfahrungen stehen demnach im Gegensatz zu denen von Stephan[40]), welcher — wahrscheinlich infolge zu geringer Dosen — keine Steigerung der Blutgerinnung nach Calciumzusatz feststellen konnte. Und auch in praxi haben wir mehrmals eine sehr gute Beeinflussung von Hämoptysen durch diese Calciuminjektionen gesehen. — Noch einige andere Erfahrungen mit der intravenösen Calciuminjektion seien hier kurz erwähnt.

Underhill und Clossen[51]) fanden nach Injektion von $CaCl_2$ eine Hyperglykämie bis zu 0,25% und als Folge einer durch das Salz hervorgerufenen vermehrten Permeabilität der Niere selbst bei Hypoglykämie eine Glykosurie. Wir konnten nach der Calciuminjektion weder eine Hyperglykämie feststellen, noch durch sie trotz gleichzeitig experimentell (durch Adrenalininjektion) oder alimentär (Traubenzucker per os) erzeugter Hyperglykämie eine Glykosurie hervorrufen. Über unsere diesbezüglichen Versuche wird an anderer Stelle berichtet werden.

Infolge Spaltung der $CaCl_2$ im Blute und nur teilweiser Neutralisation des Cl durch fixe Basen wird der Urin vorübergehend stark sauer. So zeigte ein alkalischer Cystitis-Harn wiederholt $^1/_2$ Std. p. inj. eine Gesamtacidität von 20—30 [Magnus-Levy[52])].

Die durch intramuskuläre Injektion von 1 mg Eserin salicyl. hervorgerufenen fibrillären Zuckungen lassen sich durch intravenöse Injektion von 10 ccm 25 proz. $CaCl_2$ nicht unterdrücken, da die Calciummenge scheinbar zu gering ist, um eine genügend starke Einwirkung auf die autonomen Nervenendapparate in den Muskeln ausüben zu können.

Zusammenfassung:

Infusionen hypertonischer Kochsalz-, Traubenzucker- und Calciumlösungen werden vom Menschen im allgemeinen gut vertragen.

Kochsalzinfusionen bis zu 130 ccm 10 proz. Lösung machen außer starkem Durstgefühl und geringem Fieber keine Allgemeinerscheinungen, rufen jedoch eine starke histogene Hydrämie und damit einhergehend eine bedeutende Beschleunigung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes hervor. Der Höhepunkt der Gerinnungsbeschleunigung liegt ungefähr $^1/_2$ Std. p. inf., von diesem Zeitpunkt an findet meist eine allmähliche Abnahme derselben statt. Die Hydrämie hält ungefähr 4 Std. lang an. Kochsalzinfusionen können daher mit guter Aussicht auf Erfolg bei Blutungen infolge Gefäßruptur und bei starken Stauungen in bestimmten Organen, z. B. bei Lungenödem empfohlen werden. Hier nötigen-



falls nach Vornahme eines Aderlasses. Eine Wiederholung der Infusion am selben Tage ist möglich.

Traubenzuckerinfusionen haben im allgemeinen denselben Erfolg. Die anwendbare Menge beträgt hier 200 ccm einer 20—30 proz. Lösung. Letztere hat jedoch den Nachteil einer zu starken und den Patienten sehr anstrengenden Fiebererzeugung. Der Vorschlag der Verwendung derselben zur Behandlung der Grippepneumonie zwecks Erzielung einer Hydrämie und Diurese von Cheinisse[4]) erscheint daher nicht günstig. Die 20 proz. Lösung erreicht fast dasselbe und ist weniger eingreifend. Auch ist der Kochsalzinfusion sicherlich der Vorzug zu geben.

Das Zuckerfieber trat wie das Kochsalzfieber auch in den Sommermonaten auf. Unsere Erfahrungen stehen hier im Gegensatz zu denjenigen von H. Freund, der das Kochsalzfieber bei Kaninchen nur in den Monaten August bis April feststellen konnte und die Ursache hierfür in einer während dieser Zeit vorhandenen Übererregbarkeit des sympathischen Nervensystems sieht. Beide Fieber scheinen die Folge einer Schädigung der Zellen auf physikalisch-chemischem Wege durch die nicht physiologischen Lösungen und der Resorption der aus ihnen freiwerdenden Stoffe zu sein [Finkelstein[14]), Bingel[2])], doch ist es möglich, daß das Kochsalzfieber eine besondere Erregung der Regio subthalamica durch relativen Calciummangel hervorruft (Kraus).

Calciumlösungen können in bedeutend stärkerer Konzentration und in beträchtlich höheren Dosen intravenös injiziert werden, als dies bisher geschehen ist. Am Elektrokardiogramm zeigte sich selbst bei Injektion von 10 ccm einer 30 proz. Lösung von Calcium chloratum = 3 g $CaCl_2$ (+ 6 H_2O), bzw. 0,073 g pro kg Körpergewicht lediglich in einigen Fällen eine geringe Verlängerung der Herzperiode um 1—2 Fünftel Sek. und ein gelegentliches Kleinerwerden der A (P)-Zacke. Von Allgemeinerscheinungen war nur die bereits von Maendl beschriebene, ungefähr 10 Sek. nach der Injektion der ersten Tropfen auftretende, von der Mundschleimhaut bis zur Genitalschleimhaut fliegende innere Hitzewelle von 10—15 Sek. Dauer feststellbar. Die Injektion muß ganz langsam vor sich gehen und mindestens 5 Min. währen. Eine Wiederholung derselben — vielleicht in etwas kleinerer Dosis — wird gut vertragen. Auch die Darreichung von Strophantin nach Injektion von Calcium zeigte bei der üblichen Dosis von 0,5 mg Strophantin Böhringer weder im E. K. G., noch im Allgemeinbefinden irgendwelche besonderen Störungen. Bei vorhergegangener Steigerung der Erregbarkeit des Herzvagus durch eine subcutane Injektion von 1 mg Eserin. salicyl. trat jedoch bald nach der Calciuminjektion neben einer ausgeprägten Bradykardie ein auffallendes Kleinerwerden aller Zacken ein.



Die Blutgerinnung wird durch diese Calciumgaben stark beschleunigt und der Blutdruck steigt fast stets vorübergehend.

Intravenöse Injektionen von 10 ccm einer 25 proz. Calziumlösung versprechen daher sowohl bei Blutungen infolge Gefäßruptur, als auch insbesondere bei Diapedesinblutungen guten Erfolg. Wir gaben z. B. Calcium mit sehr gutem Erfolge bei rezidivierenden Hämoptysen infolge von Bronchiektasen und bei multiplen Blutungen infolge akuter Thrombopenie. Außerdem sind sie dort anzuwenden, wo eine depressive Wirkung auf das Zentralnervensystem oder eine „Dämpfung" der vegetativen und cerebrospinalen Nervenendapparate erzielt werden soll. Von der großen Gruppe der hier in Betracht kommenden Krankheiten möchten wir nur die Tetanie und die Spasmophilie erwähnen. Vielleicht ist es auch möglich, auf diese Art die ischämische Kontraktur präglomerulärer Arteriolen in den Nieren zu lösen und dadurch eine bessere Durchblutung der Glomeruli und Senkung des Blutdrucks bei der akuten Nephritis zu erzielen. Ob dieser zuerst von Hülse[49]) — allerdings nur für die perorale Calciummedikation — gemachte Vorschlag praktisch von Erfolg begleitet sein wird, können erst größere Versuchsreihen zeigen. Zunächst erscheint eine Wirkung in dieser Hinsicht in Anbetracht der bekannten gefäßverengernden Wirkung des Calciums bei der Urticaria, der Serumkrankheit u. a. noch fraglich.

Literaturverzeichnis.

[1]) Berendes, Zentralbl. f. Chir. 1910, Nr. 37. — [2]) Bingel, A., Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **64**. 1911. — [3]) Blümel, Med. Klin. 1910. — [4]) Cheinisse, La presse méd. 1920, Nr. 21. — [5]) Chiari und Januschke, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **61**, 363. — [6]) Chiari und Fröhlich, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **64**. 1911. — [7]) Hedin, G., Arch. f. d. ges. Physiol. **60**. 1895. — [8]) Heubner, W., Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 46. — [9]) Heubner und Rona, Biochem. Zeitschr. **93**. 1919. — [10]) Höber, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 9. — [11]) Hirschfeld und Klinger, Biochem. Zeitschr. **68**. 1915. — [12]) Jansen, H., Dtsch. Archiv f. klin. Med. **125**. 1918. — [13]) Jansen, H., Zeitschr. f. physiol. Chemie **101**. 1918. — [14]) Finkelstein, Dtsch. med. Wochenschr. 1909, S. 491. — [15]) Kayser, K., Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **16**. 1914. — [16]) Koeppe, Arch. f. Anat. u. Physiol., physiolog. Abt. 1895. — [17]) Kraus, F., Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 8. — [18]) Leo, H., Berl. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 23. — [19]) Lippschitz, W., Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **85**, H. 5—6. 1920. — [20]) Loeb, J., Biochem. Zeitschr. **39**, 194—199. — [21]) Loeb, J., Arch. f. d. ges. Physiol. **80**. 1900. — [22]) Loewe, Therap. Halbmonatshefte 1920, Nr. 8. — [23]) Loewi, O., Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 31. — [24]) Loewi, O., Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **82**, H. 3—4. 1918. — [25]) Magnus, R., Schmiedebergs Arch. **44** u. **45**. — [26]) Maendl, K., Med. Klin. 1920, Nr. 9. — [27]) Meltzer, Dtsch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 45. — [28]) Meyer, H. H. und R. Gottlieb, Die experim. Pharmakologie. 2. Aufl. — [29]) Moro, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 23. — [30]) Morawitz, Ergebn. d. Physiologie **4**. 1905. — [31]) Naegeli, Blutkrankheiten. Berlin 1919. 3. Aufl. — [32]) Pietrowski, G., Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **85**. 1920. — [33]) Retzlaff, Zeitschr. f.



experim. Pathol. u. Ther. **17**. 1915. — [34]) Schreiber, E., Therap. d. Gegenw. 1913, Mai. — [35]) Schwarz, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 11. — [36]) Schwarz, O., Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **16**. 1914. — [37]) Schwarz, O. und E. Pulay, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **17**. 1915. — [38]) Sorgo, Handbuch d. Tuberkul. von Brauer-Schröder-Blumenfeld, Bd. 2. — [39]) Starkenstein, Therap. Halbmonatshefte 1920, Nr. 7. — [40]) Stephan, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 11. — [41]) Thannhauser und Pfister, Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 2155. — [42]) v. d. Velden, Dtsch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 5. — [43]) v. d. Velden, Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. 1919, Nr. 6. — [44]) v. d. Velden, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **70**, 55—69. — [45]) Walterhöfer, Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 41. — [46]) Weiss, Wien. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 23. — [47]) Winterberg, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **4**. 1907. — [48]) Woolridge-Nolf, Die Gerinnung des Blutes. Leipzig 1891. — [49]) Hülse, Zentralbl. f. d. ges. innere Med. 1920, Nr. 25. — [50]) Nonnenbruch, W. und Szyszka, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **86**, H. 5—6. — [51]) Underhill und Clossen, Amer. journ. of physiol. **15**, 321. 1906. Zit. nach Bang, „Der Blutzucker". 1913, S. 103. — [52]) Magnus-Levy, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 27. — [53]) Schmerz, H. und Wischo, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **30**, H. 1 u. 2.

(Aus dem Chemisch-physiologischen Laboratorium des Allgem. Krkh. Hamburg-Barmbeck.)

Über Cholesterinämie.

I. Mitteilung.

Vergleichende Untersuchungen zur Methodik mit besonderer Berücksichtigung der colorimetrischen Verfahren.

Von

Joh. Feigl.

(Eingegangen am 4. August 1920.)

Einleitung.

Untersuchungen über die Physiologie und Pathologie des Vorkommens, der Eingliederung, der Bindungsformen und der Beziehungen des Cholesterins im Blute des Menschen sind in neuer Zeit, vornehmlich vom Jahre 1912 an, häufiger angestellt worden und haben angesichts der Tatsache, daß gegen die normalen Verhältnisse unter krankhaften Vorbedingungen nicht unbeträchtliche Abweichungen erweislich sein können, ein gewisses Interesse auf seiten der Kliniker wie der Biochemiker, außerdem aber Methodologen auf sich vereinigt.

Mit nur wenigen Ausnahmen sind bis in die letzte Zeit hinein die Ausführungsformen der chemischen Erkenntnismittel ziemlich stabil geblieben. In die jüngsten maßgebenden Publikationen zur Frage der pathologischen Umstimmungen des gesamten Cholesterinspiegels im menschlichen Blute sind die derzeitigen Probleme der systematischen Methodologie nur zum Teil hineingetragen worden.

Innerhalb dieser handelt es sich keineswegs um einigermaßen gefestigte Standpunkte, vielmehr in der Hauptsache um neu angebahnte oder noch umstrittene Möglichkeiten, die auch zur Zeit auf die aus ihnen abgeleiteten, theoretischen und praktischen Folgerungen Einfluß ausüben müssen. Diesen Erwägungen und systematisch-kritischen Studien ist bis heute nicht ausreichend Genüge getan worden.

Überblickt man nun das beschreibende Material, welches zahlreiche Forscher aus der menschlichen Pathologie zu gewinnen trachteten und in verschiedenen Arbeitsrichtungen zusammentrugen, so kann man sich dem Eindrucke nicht entziehen, daß nur ein kleiner Teil der Möglich-



keiten klar wiedergegeben, teils der Hauptsache nach umgrenzt, teils nur angeschnitten ist.

Von annähernder Übereinstimmung der Einzelheiten beschreibender Beobachtungen und der aus ihnen formulierten Urteile ist kaum die Rede.

Man darf auch sagen, daß manche einschlägigen Aufgaben nicht wesentlich von der Stelle geraten sind, weil Methodologie und Methodenkritik mit ihren Richtungsänderungen und gewandelten Standpunkten nicht gebührend in die Auswertung Eingang fanden. Andererseits sind die Beziehungen der Cholesterinfraktion allermeist vernachlässigt worden, in denen sie zu den Fetten und Lipoiden, wie zu der sonstigen Zusammensetzung der Blutflüssigkeit steht.

Fragen wie diejenigen, welche darauf abzielen, über eine pathologisch-klinische Beurteilung der Werte zu befinden, bleiben in der Hauptsache Stückwerk, wenn nicht vorgängig zur Aufklärung der Wechselbeziehungen ein Teil der Ursächlichkeit von typischen wie sonstigen Vorkommnissen näher geklärt und belegt worden ist. Diese Vorarbeit fehlt in allen Untersuchungsreihen, welche sich mit der Durchführung und Verwertung isolierter Cholesterinbeobachtungen beschäftigen und wird ganz besonders vermißt da, wo mit ganzem Blute schlechthin experimentiert wurde. Solches Vorgehen mag an sich berechtigt sein, beraubt aber sich und die gedachten Ziele eines beträchtlichen Teiles aller Möglichkeiten.

Überblicken wir nun die gesamte spezialistische Literatur der vorliegenden Aufgabe, so sehen wir, daß die große Hauptmenge aller einschlägigen Arbeiten mit isolierten Befunden über das Gesamtcholesterin argumentiert. Die einschlägigen Beobachtungen und Anschauungen werden uns in gedrängter Kürze zusammenhängend, wie späterhin bei den einzelnen Abschnitten der pathologischen Cholesterinämie, beschäftigen

In dieser ersten Gruppe stehen zeitlich an erster Stelle die Arbeiten französischer Autoren, welche auf der Methodik von Grigaut fußen. Chauffard, Laroche, Grigaut haben einen größeren Teil der Pathologie des Blutcholesterins beforscht. Es folgten Untersuchungsreihen von Henes, welche z. T. auf dieser Methodik, z. T. auf Arbeitsformen der Amerikaner Weston und Kent beruhen. Ein amerikanischer Autor, Schmidt, ging ebenso vor. Iscovesco betrat zugleich mit neuartiger Methodik Gebiete des Vorkommens, Defaye folgte mit kritischen Äußerungen.

Einen neuen Impuls erhielt das Gebiet, namentlich bei deutschen Autoren, durch die Ausarbeitung des prompten und von vielen Seiten bevorzugten Verfahrens von Authenrieth und Funk. Dieses gab Gelegenheit zu Untersuchungen auch einfacheren Charakters, welche ihrem Werte nach mit den maßgebenden nicht auf eine Stufe gestellt werden dürfen. Es folgen die pathologischen Experimentalarbeiten von Wacker und Hueck, denen von Klein und Dinkin, von Picard, von Bauer und Skutetzky, von Bacmeister und Havers, von Weltmann, von Pribram, jüngst die umfassende von Denis und zuletzt die neuesten von Stepp u. a. sich anschlossen.



Spezialistischen Fragestellungen sind zugewandt die Arbeiten von Wacker und Hueck (Pathologie der Nebenniere), von Schmidt (Xanthomatose), von Klein und Dinkin, wie von Pighini (Tabes und Paralyse), von Stein (Lues und Cholesterin) u. a. Eine historisch-kritische Zusammenstellung stammt von Pribram.

Während es sich in dieser Gruppe vorwiegend um beschreibende Arbeit allgemeineren Charakters und auf der Basis isolierter Cholesterinuntersuchungen handelt, hat eine Reihe von Forschern, zum Teil mit gänzlich anderen Methoden, die Cholesterinämie als Teilerscheinung des lipämischen Komplexes vor Augen gehabt.

Abgesehen von älteren Arbeiten geht die Entwicklung hierin über eine Mitteilung von Klemperer und Umber, die aus ihren Befunden den späterhin oft benutzten Begriff der „Lipoidämie" formulierten. Dem gedachten Kreise gehören an Arbeiten von Hermann und Neumann (Gravidität), von Lindemann, von Medak, von King (Cholesterin und „hämolytische" Bluterkrankungen), von Kauders, von Bürger und Schweissheimer (experimenteller Alkoholismus), von Boggs und Morris, Pratt, Sakai (Anämieproblem) u. a. Hier spielen auch die systematischen Arbeiten der Schule von S. Fraenkel eine Rolle. Die Untersuchungen von Bang und Forssmann haben vielfach als Grundlage der Betrachtung gedient.

Diese Forschungen sind in der jüngsten Zeit durch den Impuls neuartiger methodischer Studien von W. R. Bloor beträchtlich angeregt worden.

Der Autor gab umfassende Beschreibungen und ging später (mit Joslin und Horner) u. a. auf das Diabetesproblem über. Die Erkenntnismittel gerieten z. T. in das Getriebe kritischer Nachprüfungen, an deren Weston, Müller, Feigl, Csonka, Myers u. a. arbeiteten. Doch kann davon gesprochen werden, daß das System analytischer und rechnerischer Methoden ferner Aussichten bietet. Seit 1917 hat Feigl verschiedene Gebiete systematisch beforscht (s. u.). Ganz kürzlich teilte J. Bang sein mikroanalytisches System mit.

Abgesehen von älteren Anläufen über die fraglichen Aufgaben haben (1913) Beumer und Bürger ausgezeichnete chemische Blutuntersuchungen an Typen von pathologischen Umstimmungen ausgeführt.

In diesen spielte nicht nur die Eingliederung des Cholesterins in den lipämischen Komplex eine Rolle; es tritt hinzu die Untersuchung über seinen Zustand (Esterbindung, nach Windaus). Darüber hinaus gehen Bestimmungen der Konzentration, der Verteilung von Fett und Lipoid auf Plasma und Erythrocyten u. a. m.

Die Differentialanalyse von Erythrocyten und Plasma wird bereits in einigen Arbeiten dieser Gruppe berücksichtigt, teils in Spezialproblemen, teils in Form eines Analysenganges (Bloor). Die kritischen Anschauungen von Bönniger wie von Falta müßten in diese Angelegenheit hineingetragen werden.

Eine Vereinigung des Programms von Beumer und Bürger mit neuesten Methoden der Untersuchung von Fetten und Lipoiden, mit dem Problem der Verteilung im Blute, mit der Ausstattung durch fernere



Befunde, mit Erweiterung der pathologischen Gesichtspunkte stellen Mitteilungen des einen von uns (Feigl) dar[1]).

Von Interesse sind besonders Beziehungen zum Zucker und zum Reststickstoff, zu Farbstoffen und Chromogenen (Bilirubin und Hämatin).

Eine gleichfalls neue, tierpathologische Arbeit von Rudolf über Lipämie bei kranken Pferden betritt das Gebiet der Theorie, die von Bacmeister, von Wacker, von Nachuntersuchern und Berichterstattern historisch und kritisch beschrieben und erweitert worden war. R. G. Myers beforschte Wirbellose und Fische.

Eingehendere Angaben über die Glieder des lipämischen Komplexes finden sich bei Terroine, Meyer und Schäffer, Bloor, auch bei Feigl und bei Bang.

Durch die neueren Arbeiten (bes. Beumer und Bürger, Bloor, Feigl u. a.) zieht sich die Ermittlung des Verhältnisses von freiem und gebundenem Cholesterin. Ruhend auf der klassischen Beobachtung von Windaus über die Digitoninbindung, ist diese Methode von Hermann und Neumann, von Kauders, Thaysen, Fex u. a. in größerem Maßstabe benutzt worden, bis der Analyse des Blutcholesterins durch Bloor (mit Knudson) die expeditive, mikrochemische Ausführung auch dieses Zweiges geschenkt wurde, deren sich Bloor und Feigl bei deskriptiven Beobachtungen bedienten. Bangs System vollzieht die Aufteilung auf gleicher Basis in weiter Abwandlung. Die Aufklärung der Esterquote gehört mit zum Problem der Cholesterinämie, und zwar unter Umständen an entscheidender Stelle. Diese Aufgabe ist, wie die kurzen Angaben zeigen, in den Großteil der Arbeiten über Cholesterinämie nicht hineingetragen worden und fehlt u. a. auch in den jüngsten Mitteilungen, der wichtigen Publikation von Denis wie bei Stepp u. a., die Gesamtcholesterin bearbeiten.

In engem Zusammenhange mit den neuen Methoden stehen Arbeiten, welche das Oxycholesterin ins Auge zu fassen bestrebt sind. Diese Angelegenheit ruht ganz auf den Schultern von Lifschütz, der sie auf analytischem und experimentellem Wege erst gangbar machte, so daß sie in die kritische Methodologie Eingang finden könnten. Es folgten Mitteilungen von Schreiber und Lenard u. a. m.

Von erheblicher Bedeutung ist die nach obigem nur sehr wenig be-

[1]) Sie umfassen bisher die spezialistische Beschreibung der akuten gelben Leberatrophie (mit Luce), das Verhalten von Iranition, Unterernährung, Ödemkrankheit, Avitaminosen (s. a. Knack und Neumann), die Verhältnisse bei Tabes und Paralyse, die verschiedenen Formen des Stauungsikterus, die diabetische Lipämie, den schwersten akuten und den chronischen Alkoholismus des Menschen, Bluterkrankungen. Diese Untersuchungen sollen mit der erwünschten Neuorientierung, welche vor allem der Lecithinämie zugute kommt, die einschlägigen Beziehungen umfassender und genauer zur Darstellung bringen, als es ältere Arbeiten vermochten.



forschte Aufgabe (außer den Untersuchern des Lipämiekomplexes besonders von Klein und Dinkin, von Henes, Kauders, Klinkert, von Fex) der Verteilung von freiem und verestertem Cholesterin auf die Elemente der Blutflüssigkeit. In diesem Punkte beschneiden sich viele auch der neuesten Arbeiten (Stein, Denis, Stepp u. a.) ihre Aussichten mehr oder minder erheblich. Viele Fragen dürfen nur von Plasma, andere auch von den Körperchen aus gestellt und diskutiert werden. Sie gewinnen Durchsichtigkeit besonders dann, wenn die vergleichende chemische und cytologische Beschreibung ergiebig genug ist.

Die grundlegende Aufgabe der physiologischen Cholesterinämie (Nüchternwerte, alimentäre Voraussetzungen, Arbeitsleistung, Lebensalter) beschäftigt uns in einem selbständigen Abschnitte. Dieser Aufgabe wurden bisher nicht genügende Bemühungen gewidmet, wenn auch bei den amerikanischen Forschern (Denis, Bloor, Gettler), bei Feigl, Klein und Dinkin, bei Henes u. a. Angaben von einiger Breite vorliegen.

Wesentlich ist im Stande unserer Kenntnisse über die Erscheinungen der Cholesterinämie das auf biochemischem Gebiete sonst in diesem Grade nicht bestehende Auseinanderweichen von Methoden und Ergebnissen. Differieren schon erste in wesentlichen Zügen, so ist das cet. par. bei den Zahlen in noch höherem Grade der Fall. Die Normalien z. B. sind weit verstreut, fast von jedem Untersucher in wenigen Zahlen angeschnitten, noch unzureichend. Viele Befunde sind, so wertvoll sie sein mögen, unvergleichbar. Auf methodologischem Wege kann durch Parallelen vieles Bisherige konsolidiert, mindestens gedeutet werden.

Die Entwicklung der Methodik durchläuft die einfache (isolierende) Bestimmung, das Digitoninverfahren, die Entfaltung der Colorimetrie. Entscheidende Etappen sind getragen von den Namen Ritter, Windaus, Grigaut, Autenrieth, Weston, Iscovesco, Bloor, Müller, Gettler, Bernhard, Myers, Bang, ferner von Csonka, mit Angaben von Henes, Klein und Dinkin, von Weston, Feigl, von Luden, von Myers u. a. des näheren ausgestattet. Die erheblichen Abweichungen erstrecken sich, nach den Extremen der Werte, von denen nach Gerad und Gettler einerseits, zu denen nach Bloor andererseits.

Besondere Bedeutung verdienen die Angaben von Weston und von Müller sowie von Myers, die Aufnahme der Befunde, daß Gallensäuren in Form bestimmter Derivate bei der Cholestolprobe reagieren (Wieland und Weill, die von Klein, von Feigl, von Luden und Myers übernommen wurden. Letztere haben sich des näheren mit der Berücksichtigung dieser unspezifischen Interferenten beschäftigt.

Die Bedeutung des Oxycholesterine, deren Grundlagen von Lifschütz gelegt wurden, ist für sich zu behandeln.

In der Cholesterinämie sind breitere angewandte Untersuchungen



fast ausschließlich auf die eigentlichen colorimetrischen Methoden verwiesen. Deren vorbereitende Isolierung weist darauf hin, daß man es zumeist nicht mit einer Abtrennung aller Begleiter zu tun hat. Unterschiede bestehen immerhin, je nach dem Charakter der Verarbeitung von Blut und Serum auf cholesterinhaltige Extrakte, ebenso je nach der Wahl des colorimetrischen Reaktionsprinzipes, das der Bestimmung zugrunde gelegt wird. Die störenden Faktoren sind für die Cholestolreaktion von Liebermann-Burchard, für die Probe von Salkowski, für die kompliziertere von Tschugajew nach Art und Menge verschieden zu beziffern. Es haben also Bestrebungen, alle drei Prinzipien zu (colorimetrischen) Analysen nebeneinander zu betätigen, eine aussichtsreiche Begründung. Die praktisch weniger bevorzugten Verfahren nach Iscovesco und nach Weston und Kent beanspruchen daher in den Augen der Methodologen ein gewisses Interesse, da sich häufig genug in der pathologischen Chemie (speziell des Blutes) gezeigt hat, daß aus den Abweichungen begründeter Werte bei spezifischen Analysen Schlüsse über Interferenzen sich ziehen lassen.

Diese Voraussetzungen darf man anerkennen für die übrigen Faktoren, welche bei den Methoden in Relation zu Abartungen blutchemischer Konstanten treten.

Unser Programm verlangt daher auch die Bearbeitung mancher Sonderaufgaben.

Vergleichende Methodologie[1]).

I. Verfahren der Aufarbeitung — Extraktion, Reinigung und Isolierung, Vorbehandlung.
   1. Einfache Extraktion aus Trockenpräparaten (ältere Technik; Gettler und Baker, Myers, Bang).
   2. Extraktion indifferenten Charakters aus nativem Blute (Weston und Kent, Bloor).

[1]) Die auf colorimetrischem Wege benutzten Reaktionen seien, soweit sie nicht in allgemein zugänglichen Arbeiten näher beschrieben sind, kurz skizziert.

Ältere Literatur bei W. Glikin, Biochem. Zentralbl. 7. 1908 (Sammelreferat).

Die Schwefelsäure-Chloroformprobe nach Hager-Salkowski ist eine von mancherlei Erscheinungen abhängige Probe, deren Ausdeutung nicht streng möglich ist. Primäre Blutrot-, Kirschrot-, Purpurfärbungen von evtl. tagelanger Haltbarkeit lösen sich in Chloroform, während die unterschichtete Schwefelsäure grünlich fluoresciert. Farbänderungen über Blau—Grün—Gelb in der Schale. Beim Verdünnen mit Chloroform entschwindet die primäre Färbung momentan, um später über Blau wieder in die typischen Nuancen zurückzukehren. Man sucht das Verhalten im Wassergehalte des Chloroforms zu begründen (s. u.).

Diese Probe ist von Weston und Kent zu einer Reihenmethodik durchgebildet worden. (Lit.: E. Henes, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 111, 129. 1913.) Man findet die Detailvorschriften bei Henes, bei Weston und Kent (loc. cit.) und P. G. Weston (Journ. of Biolog. Chem. 28, 385. 1916/17, weshalb hier von ihrer Wiedergabe Abstand genommen wird. Weston gibt in seiner Reihe (0,1—0,3 mg



3. Direkte Verseifung und Extraktion ohne Zwischenbehandlung (Autenrieth und Funk).
4. Direkte Verseifung mit anschließender Reinigung, dann Extraktion (Weston, Csonka).
5. Extraktion, Verseifung; anschließende Reinigung, Extraktion (Weston und Kent).

für 1,0 ccm Chloroform) auf reines, vom blassesten bis tiefen Rosa abgestimmtes Vorkommen der typischen Probe. Der Verlauf will gut beobachtet sein.

Henes äußerte ein ablehnendes Urteil (1913) („Menschenserum keine übereinstimmenden Befunde"), bald „schmutzigrosa", bald „braunschattiert" usw.

Weston behielt seine Methode bei (s. o.), Urteil s. im Texte.

Die Liebermann-Burchardsche Probe, auf die Beziehungen zu Cholestol gegründet, ist von letzterem Autor technisch erstmalig durchforscht worden und für rund 0,05 g Ch. in Chloroform als geeignet zur Messung auf Grund der grünen Phase erklärt worden. Eine Durchbildung gelang ihm nicht.

Diese findet sich bei Autenrieth und Funk, bei Bloor u. a., bei Myers, Bernhard in colorimetrischen Vergleichsversuchen, wie auch (z. B. bei Grigaut) in Reihenversuchen. Einzelheiten siehe im Texte. Lit. zu Grigaut s. bei Henes.

Die δ-Methyfurol (Rhamose)probe von Neuberg und Rauchwerger kann als Ringprobe, auch in freier Lösung (Alkohol!), gehandhabt werden, gibt himbeerrote Töne, ist spektroskopisch definierbar und zeigt die Empfindlichkeit 0,002 g in 6,0 ccm Alkohol. Eigene Beobachtung s. Text.

Die von Tschugajew entworfene Probe ist äußerst empfindlich (1 : 80 000) und durchläuft technisch folgende Phasen: 1. Geeignete Menge Cholesterin (rd. 0,1 g) + 3,0 ccm Acetanhydrid + 2,0 ccm Acetychlorid, dann + 1,0 g $ZnCl_2$ sicc. ansetzen. 2. 5 Min. im Wasserbade wärmen. Gegen entsprechenden Vergleich messen. Diese Probe ist von Iscovesco eingeführt und empfohlen worden. Nach ihm ist die Cholestolprobe abhängig von der Beleuchtung, der Schwefelsäuremenge, der begleitenden Belastung. Vorliegende sei zeitlich unabhängig, unempfindlicher, aber von Fettsäuren abhängig, doch in der Beleuchtungsfrage handlicher. Henes erklärte Beständigkeit für 48 Stunden, lehnte aber nach Defayes Urteil die Übernahme ab wegen 1. der technisch nötigen Zufügung des die Färbung vollenden den Chlorides, welches unhandlich ist; 2. der gleichartigen Unhandlichkeit des $ZnCl_2$, welches ebenso wasserfrei zu benutzen und abzuteilen ist; 3. der „Unproportionalität"; 4. der zu starken Farbbildung, der großen Verdünnungen und Reagensmengen.

Uns schienen alle Einwände nicht so schwer zu wiegen, wie von Henes betont, wennschon die Technik umständlicher ist. Angaben s. im Texte. Lit.: E. Henes, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **111**, 128. 1913. Defaye, La Cholésterinémie. Bordeaux 1911/12, Études cliniques Nr. 126. Iscovesco, Presse méd. 1908, 18. VII. und 19. bzw. 25. VIII. Tschugajew, Zeitschr. f. angew. Chemie 1900 (25).

Von den in der Aufstellung aufgeführten varianten Isolierungsmethoden dürften einige in weitere Publikationen eingegangen sein, so daß wir uns für vorliegenden Zweck der kürzesten Fassung bedienen können. Die im medizinischen Kreise geschätzte Autenriethsche Technik (Autenrieth und Funk, Münch. med. Wochenschr. **60**, 1243. 1913) ist in klinischen Blättern mehrfach wiederholt und in kritische Abhandlungen (P. G. Weston, Journ. of Biolog. Chem. **28**, 385. 1916/17 u. a.) übergegangen. Bloors Verfahren (W. R. Bloor, Journ. of Biolog. Chem. **24**. 1916; derselbe mit Knudson, ebenda 1917) ist in deutschen Arbeiten speziell von Joh. Feigl (1918—1920) behandelt worden (s. P. G. Weston, Luden, Myers). Die Methode von P. G. Weston und Kent (Journ. of med. res.



II. Verfahren der Bestimmung.

1. Digitoninmethode. Kenntnis ihrer Leistung, besonders in der Mikrochemie; ihre Einfügung in das colorimetrische Verfahren.

26, 531. 1912) findet sich detailliert u. a. bei E. Henes, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 111. 1913; Proc. of the New York pathol. soc. 13, 155. 1913; auch bei P. G. Weston, l. c. Sie beruht auf 1. völliger Erschöpfung einer Blutprobe mit 10 Vol. Alk. von 95% bei 60° unter Nachwaschen. 2. Gewinnung des Rückstandes, dessen Reinigung; Aufnahme des Chol. in Äther. 3. Hydrolyse mit KOH, Einengen. 3. Fällung mit wässerigem $Ca(OH)_2$, dgl. Nachwaschen. 4. Trocknen, Ausziehen mit Chloroform. P. G. Weston gab 1916/17, l. c. folgende, nicht allgemein zugängliche Vorschrift: 1. Hydrolyse im Sinne von Autenrieth und Funk. 2. Einengung, Behandeln mit Kalkwasser, Gewinnung einer Fällung. 3. Aufnahme des Chol. in Chloroform. Ebenso ist die Methode von F. A. Csonka weniger bekannt geworden (Journ. of Biolog. Chem. 24, 431. 1916): 1. 2,0 ccm Blut, 20,0 ccm Alkohol, 4,0 g KOH, 2,0 ccm 10 proz. $BaCl_2$-Lösung in geeigneten Spezialkolben 1 Stunde unter Rückfluß kochen lassen. 2. Aufnahme in Äther, der streng alkalifrei gewaschen wird. 3. Ätherschicht, trocken, abdestillieren, 4. Rückstand in Chloroform aufnehmen. Ebensowenig ist die Vorschrift von A. O. Gettler und W. Baker (Journ. of Biolog. Chem. 25, 211. 1916) bekannt geworden. Feigl hat mehrfach zu den abwegigen Befunden Stellung genommen und auch speziell die Cholesterinzahlen, welche so relativ niedrig ausfallen (Gettler und Baker), abgelehnt. 1. 5,0 ccm Serum läßt man in ein loses Würfelchen Cellulosewatte oder Filtrierpapier (Blockstücke!) aus der Pipette vorsichtig einlaufen. 2. Man trocknet über P_2O_5 bei 55—60° C in vac. ca. 16 Stunden lang. 3. Man extrahiert fortlaufend zur Erschöpfung mit Äther. 4. Ätherrückstand wird in Chloroform gelöst. 4. P. G. Weston (1916/17) modifizierte zu Vergleichszwecken die Beendigung der Bloortechnik durch Verseifung nach Autenrieth - Csonka - Weston und kombinierte nach Weston und Kent.

Einzelne Züge der Bloorschen Technik gelangen zur Diskussion.

Die mikromethodische Digitoninfällung findet sich bei Bloor und Knudson (s. u.) und bei Bang (s. u.). Beide Techniken s. in Mitteilungen von Feigl.

Die Isolierungsmethode (zweistufige Extraktion) von J. Bang, s. später.

Das Bichromatreduktionsprinzip desselben Autors s. ebendort.

Den Versuch Feigls, den colorimetrischen Maßstab in der Größenordnung der Tropfenentnahme des Blutes (Stich — 100,0 mg bis 300,0 mg) zu betätigen s. u. a. später.

Das nephelometrische Prinzip von W. R. Bloor (Gesamtfett, d. i. nephelometrischer Wert der Fettsäuren + nephel. Wert des „Verseifbaren" in einem Zuge gemessen) s. auch den Originaltext Bloors in den Arbeiten von J. Feigl, Biochem. Zeitschr. 1918—1920, Lipämieuntersuchungen I bis VI, speziell I, II, III. Dazu die Arbeiten von F. A. Csonka. Journ. Biol. Chem. 1918/1920.

Die späteren Vorschriften zur Bestimmung des Blutcholesterins (Bernhard, Myers) s. u.

Cholesterin, als Ausdruck des Coprosterins angesehen, zur Kotanalyse zu benutzen, hat Myers angeraten. Im gleichen Sinne haben wir die selbstverständlichen Maßnahmen (in Anlehnung an obige Techniken: Entferung des Bilirubins usw.) schon seit 1917 regelmäßig erörtert.

Bezüglich der Organenanalyse darf auf die literarisch reiche, ältere Angaben mit umfassende Arbeit von Joh. Fex (Biochem. Zeitschr. 1920) hingewiesen werden.

Die ältere Literatur über Cholesterin usw. inkl. Methoden s. Biochem. Centralbl. 7. 1908, Sammelreferat von W. Glikin, Berlin.



2. Colorimetrische Methoden auf Grund der Cholestolreaktion von Liebermann-Burchard (Typen: Grigaut, Autenrieth, Funk, Bloor, Gettler und Baker, Myers).
3. Desgleichen von Salkowski (Weston und Kent).
4. Desgleichen von Tschugajew (Iscovesco).
5. Cholestolreaktion der Ester. 6. Essigsäure-Schwefelsäurereaktion (Lifschütz).

III. Vergleichende Untersuchungen über die verschiedenen Typen colorimetrischer Verfahren.
1. Vergleichende Untersuchungen zwischen Colorimetrien und dem Digitoninverfahren.
2. Bewertung der einschlägigen Verfahren; Stellungnahme zur Frage praktischer Verwendung.
3. Vergleichende Beurteilung von Interferenten, spez. bei der Cholestolreaktion.
4. Beziehungen zwischen Isolierung und Bestimmung sowie zwischen Cholesterin und den reaktiven Interferenten.

IV. Besondere Bestimmungsmethoden, spez. die Systeme von Ivar Bang und von W. R. Bloor.

Gegenwärtiger Stand der Methodologie.

Betrachtet man die Möglichkeiten für eine mikrochemische außerdem prompte und (zum mindesten für die praktische Arbeit) sichere sowie bei der Anwendung im fortlaufenden Dienste (d. h. auch in Reihenuntersuchungen, eventuell in der Hand technisch geschulter Kräfte) an sich geeignete Methodik der Bestimmung von (Gesamt-) Cholesterin in Körperflüssigkeiten (spez. Blut), so verengt sich der Kreis zunächst auf colorimetrisch brauchbare Reaktionen. Diese selbst beruhen der Hauptsache nach auf zwei Prinzipien. Das erste ist in Gestalt der Liebermann-Burchardschen Probe fast ausschließlich zur Herrschaft gelangt, für das einzelne Variationen in der Technik vorliegen. Es ist im Gebiete der colorimetrischen Analyse des Blutcholesterins u. a. von Grigaut, dann von Authenrieth und Funk, ferner von Bloor in den Originalmethoden dieser Autoren, ferner in anderweitigen Kombinationen (Isolierung) von Henes, Csonka, Bernhard, Myers u. a. benutzt worden. Die (ältere) Reaktion von Salkowski ist bes. von Weston als geeignete Technik für die einschlägigen Arbeiten erkannt worden. Die (im einzelnen schwierigere) Probe nach Tschugaeff hat Iscovesco mit guten Gründen, die aber auf äußere Schwierigkeiten stoßen, angewandt.

Auf die Eigenheiten dieser Reaktionen, ihren Charakter, ihre Anwendbarkeit und Handhabung gehen wir weiter unten ein. Sie wirken außerdem nicht nur durch sich selbst; man wird sagen, daß sie (d. h. in den Extrakten, auf die sie zur Anwendung kommen) nicht allein den Ausfall der Ergebnisse bestimmen. Das der Prüfung zu unterwerfende Cholesterin hat die Isolierungstechnik durchgemacht und ist nicht nur



nach seiner Menge, sondern durch seine Eigenschaften (Begleiter usw.) von jeweils besonderem Einflusse auf den Verlauf der Farbreaktionen mit den benutzten Reagenzien. Auch diese Fragen werden wir zu berücksichtigen haben.

Der wichtigste Schritt in der Aufklärung der Reichweite und Objektivität colorimetrischer Bestimmungen liegt in der vergleichenden Prüfung dieser gegen andere Verfahren durchaus heterogenen Charakters. Die Gravimetrie ist hier der nächste Weg. Sie fußt auf der Beobachtung von Windaus über die Digitonidbildung. Diese ist zwar nach und nach, besonders durch die Auffindung der Cholesterinoxydate (Lifschütz) in andere Beleuchtung gerückt worden, hat aber zu vielen Beobachtungen mit fast ausnahmslos gutem Erfolge gedient (s. u.). Andererseits ist, wie die umfangreiche Literatur (von Grigaut bis Bloor und Myers) erweist, die Colorimetrie verschiedenster Artungen reichlich und meistens mit gutem Erfolge in Anwendung gezogen worden. Soweit die immerhin doch recht begrenzten Unterlagen reichen, ist mit dem Ergebnis zu rechnen, daß die Colorimetrie nach Authenrieth-Funk, welche an sich (vergleichsweise) zu niederen Werten disponiert, um 10% die Zahlen der Gravimetrie überschreite. Nun gibt das in seinem einleitenden Teile (Isolierung) schonendere Verfahren von Bloor Werte, die noch höher sind und die in größeren Reihen Durchschnitt und Grenzen des Authenrieth-Funkschen ganz beträchtlich hinter sich lassen. Aus dieser Tatsache heraus ergab sich nicht nur ein Bedenken gegen die Gravimetrie, die an sich das objektivere Verfahren (unter allen Kautelen) darbieten mußte, sondern (viel ausgreifender) gegen die getrennte Bestimmung freien Cholesterins und seiner Ester. Überdies aber kann unter Umständen zugegeben werden (jedenfalls für den Ausgangspunkt der vergleichenden Methodologie unserer Aufgaben trifft das zu), daß man hier einstweilen zwei Unbekannte gegeneinander zu werten habe. Die Durchführung solcher Arbeiten ist, was die analytischen Handhabungen selbst angeht, darauf angewiesen, jedes einzelne Prinzip (der Isolierung und Bestimmung) für sich zu kritisieren.

Vergleichende Zahlen auf gravimetrischer und colorimetrischer Basis erzielt, liegen vor von Authenrieth und Funk (1913), die in einer Bestimmung praktisch gleiche Werte erhielten bei energischer Hydrolyse und Colorimetrie einerseits, durch Trocknen (Gips) und Ätherextraktion andererseits. Da Äther (u. a. nach Klein und Dinkin) als schlechtes Extraktionsmittel gilt, kann diese isolierte Angabe kaum alle Zweifel beheben. Csonka gibt (bei seiner Aufschlußtechnik, s. u.) einen gut übereinstimmenden Befund. Weston, der sich eingehend mit der Colorimetrie und ihrer Kritik beschäftigte, gab eine Zahl an (künstlicher Zuschlag zu Blut), die in seiner Methodik zu hoch aufseiten der

Gravimetrie ausfiel. J. Howard Mueller, der die einschlägigen Aufgaben (1916) in Angriff nahm, führte Nachprüfungen der Digitoninfällungsmethodik durch, bei denen sich ausgezeichnete Werte — mit reinem Cholesterin — ergaben. Es wurde in heißem Alkohol mit 1 proz. Digitoninlösung (in 90 proz. Alk. bei 25% Überschuß des D.) gefällt, nach 24 stündigem Stehen im Eisschrank, im Goochtiegel nach Windaus gesammelt. Mueller lehnt sich ferner an eine Modifikation an, die Fraser und Gardner der Originalmethode verliehen. Das Kupplungsprodukt ist wenig löslich in Alkohol; die Waschung bringt unter Umständen Verluste. Heißes Wasser löst ersteres nicht, aber ist günstig zur Entfernung von eventuellem Digitoninüberschuß. Die Technik nach Fraser und Gardner (Ersatz des Goochtiegels durch gehärtete Filter) wird bevorzugt und praktisch durchaus (von Mueller) als leistungsfähig erkannt. Der alte Faktor (0,25) von Windaus wird durch den berechneten (0,2431) ersetzt. Immerhin fielen die Kontrollanalysen beider Modifikationen gleich gut aus (womit an sich nichts gegen die größere Brauchbarkeit der Ausführung für praktische Massenarbeit gesagt sein soll). Danach ist also die Gravimetrie durchaus stichhaltig, solange es sich um reines Cholesterin handelt. Die (mikrochemische) Spezialtechnik der Digitoninfällung nach Bloor wird uns noch beschäftigen, dgl. die Angaben von Bang und von Myers.

Was nun die Colorimetrie angeht, so handelt es sich zunächst um die Handhabung und das Verhalten der einschlägigen Methoden in reinen Lösungen. Sieht man von den prinzipiellen Fehlerquellen der Colorimetrie überhaupt ab, die im großen ganzen zur Zeit durch weite Anwendung und Schulung gemildert sein dürften, deren starke subjektive Ausschläge zu umgehen sind (Eignung des Untersuchers), die endlich durch die Prüfung und Charakterisierung zahlreicher Verfahren zur Diskussion gestellt und zum Teil befriedigend geklärt wurden, so läßt sich sagen, daß die eigentliche, stabile Phase der Liebermann-Burchardschen Reaktion an sich sehr günstige Vorbedingungen schafft. Sie ist zur Zeit fast ausschließlich im Gebrauch; daher ist ihre Kenntnis wichtiger als die der übrigen Proben (s. o.). Speziell zwischen 1,0 mg und 4,0 mg Cholesterin ist sie sehr günstig (Mueller), doch auch hinab auf 0,3 mg und 0,5 mg brauchbar, hinauf bis etwa 5,0 mg (Feigl). Niedrige Grade sind nicht so leicht zu handhaben, weshalb Mueller vorschlägt, den Gesamtextrakt von 2,0 ccm Blut der Reaktion zu unterwerfen und aufs Colorimeter zu bringen; dies sei unter Umständen tunlicher, als nach der Verdünnung auf 100 ccm 5,0 oder 10,0 ccm zu benutzen. Wir können dem nicht ganz zustimmen, da bei den leider nicht durchaus vermeidlichen Mängeln die Farbstörung zuzeiten überwältigend werden kann. Es handelt sich bei der Besprechung methodischer Versuche der Colorimetrie an sich (losgelöst von der Isolierung, ihren Begleit-



erscheinungen, den tatsächlichen und gelegentlichen Interferenten der Reaktion) um die Prüfung der Erscheinungen im Kreise reiner Substanzen, d. h. hier zunächst des Cholesterins selber. Die Bestimmung ist im Laufe der Jahre fast ausschließlich auf das Prinzip der Liebermann-Burchardschen Reaktion übergegangen, die von Grigaut für die Blutanalyse zugeschnitten wurde, und die (mit einzelnen Variationen — trotz der besonders von Iscovesco hervorgehobenen Mängel — s. u.) von Henes, Authenrieth und Funk, Csonka, Bloor, Gettler und Baker sowie den zahlreichen Forschern an Hand der vorgeschlagenen Methoden benutzt worden ist, wobei sie ganz entschiedenes Übergewicht gegen die Salkowskische Probe (Weston und Kent, Schmidt und gegen die von Tschugaeff (Iscovesco) zeigt. Das Nähere beschäftigt uns weiter unten.

Über die Natur und Entwicklung der zur Colorimetrie recht brauchbaren grünen Phase dieser Reaktion haben sich die verschiedenen Untersucher ausgesprochen. Ziemlich allgemein ist das Urteil, daß man es mit einer empfindlichen, manchen an sich geringfügigen Störungen ausgesetzten Reaktion zu tun habe. Das ist einer der Gründe, weshalb trotz ihrer Einfachheit von verschiedenen Seiten Bedenken geäußert wurden und weshalb selbst eine in technischer Beziehung weit unangenehmere Prüfung (Iscovesco) empfohlen wurde. Gelingt es nun, dem Momente der Farbentwicklung zu Vergleichszwecken gerecht zu werden (was auf verschiedenen Wegen erstrebt wurde) und setzt man diese Aufgabe als gelöst voraus, so ist der eigentümliche grüne Ton für die Colorimetrie geeignet. Henes urteilte, an die derzeitigen Stimmen in älteren Arbeiten anknüpfend, „daß diese Bestimmungsmethodik an sich sehr gut brauchbar sei, und daß Nichtübereinstimmungen, wenn nicht immer, so doch hauptsächlich auf technischen Fehlern oder unreinen Gläsern beruhen“. So einfach liegt die Sache keinesfalls, wie sich seither wiederholt gezeigt hat, wenn es sich um Blutextrakte handelt; ja nicht einmal bei Prüfung reiner Lösungen kann von grundsätzlichem Ausschlusse schwerer Strömungen gesprochen werden. Iscovesco wendete ein, daß die Liebermann-Burchardtsche Probe weitgehend von Beleuchtung usw. abhänge. Dieser Einwand kann nicht durchschlagend genannt werden, wenn schon nach unseren Erfahrungen auffällig große Einflüsse zuzugeben sind. Mit der Anerkennung und Vermeidung von Störungen colorimetrischer Arbeiten durch wechselnde Beleuchtung hat man sich in der jüngsten Zeit viel beschäftigen müssen, seit Kreatinin, Harnsäure, Aceton, Ammoniak, Aminosäuren (durch Ninhydrin) usw. mikrochemisch bestimmt werden. Für den Ausgleich dieses Fehlers gibt es Möglichkeiten genug (besonders künstliche Beleuchtung, die Bloor speziell für die einschlägige Ermittlung des Cholesterins empfahl). Ferner sei der Zusatz von Schwefelsäure je nach den Mengen von Einfluß, — das stimmt.



Diesem Mangel ist weitgehende Aufmerksamkeit geschenkt worden; in allen neueren Methoden (Authenrieth, Bloor) ist die Angabe: 3 Tropfen durch die Forderung genau gemessener Mengen (0,1 ccm, was sich durchaus befriedigend machen läßt) ersetzt.

Dagegen ist der letzte Grund gegen die Reaktion von Liebermann-Burchard durchaus richtig vorgebracht und (besonders für Blutextrakte, wie unten zu zeigen sein wird) schwerwiegend. Er bedenkt die Variationen „durch Unreinheiten". Fehler durch solche können in drei Richtungen liegen. Es kann sich bei (Blut- usw.) Extrakten um Körper handeln, die dem Cholesterin nahestehen (Oxycholesterin, Polyoxydate", Lifschütz), die gleiche oder ähnliche Farbreaktionen geben. Sie können sowohl präformiert sein (was jetzt gesichert gelten muß, Lifschütz, Schreiber), wie auch vielleicht im Verlaufe der Vorbereitung (vgl. den Versuch über Oxydation von Cholesterin durch Trockenblut, Lifschütz: Hydrolyse, Extraktion usw.) entstehen. Zu diesen Stellung zu nehmen, ist eine wichtige Aufgabe der mikrochemischen Methodologie des Cholesterins von Blut und Organsubstanz. Ferner ist wiederholt, und zwar in streng differenten Arbeitsverfahren darauf hingewiesen worden, daß bei der Spaltung, Trocknung usw. Stoffe irgendwelcher Art (nichtsterinartigen Charakters, sondern „Verunreinigungen unspezifischer Natur") entstehen, die die Farbnuance, Farbintensität und Farbentwicklung so weit stören, daß besondere Kunstgriffe nötig sind (s. u.), bzw. daß die sonst vollauf befriedigenden Methoden zu glatten Versagern in der Colorimetrie führen. Endlich sind es die in der Literatur als „Unreinlichkeit" schlechthin (Iscovesco, Mueller) bezeichneten Störungen der empfindlichen Reaktion, die den Gläsern usw. anhaften sollen. Sie spielen sicher eine große Rolle und greifen selbst in die Genauigkeit der Arbeit mit reinen Lösungen ein.

Mueller, der schließlich in seinen kritischen Beobachtungen zu dem (befriedigend belegten) Schlusse gelangte, daß „sowohl Gravimetrie wie Colorimetrie" bei richtiger Handhabung (in reiner Lösung) exakte Werte geben", berichtet über Versuche, in denen mit reinstem Cholesterin die objektiven Fehler der Colorimetrie geprüft werden sollten. Im Dubosq ergeben sich vier genaueste Übereinstimmungen (6,0 bis 24,0 mg), darunter ohne jeden Anhalt ein Versager mit an 20% Fehler. Die Tatsache, daß der Autor darüber berichtet, ist erhärtet durch die Bedeutung des Befundes, durch die sicher häufiger beobachtete Erscheinung und durch die „Unerklärlichkeit".

Die also in der Methodologie sowie auch in Äußerungen praktischer Anwendung wiederkehrende Angabe bzgl. der Empfindlichkeit gegen sogenannte „Unreinlichkeit" hat Mueller bei kritischen Versuchen an reinen Lösungen beobachtet. Die Erscheinungen in Blut- und Organ-



extrakten müssen uns später beschäftigen, da sie zu weiteren Bedenken geführt haben. Wir haben seit 1914 mit allen einschlägigen Modifikationen der Cholesterincolorimetrie gearbeitet und können zwar im Prinzip die Möglichkeit auffallender Störungen auch in reinen Lösungen einräumen. Indes ist die sogenannte Empfindlichkeit rein methodisch betrachtet, kein Faktor, der vor kritischer Arbeit mit Reagenzien und Geräten bestehen bleibt. Er hat, besonders seit dem Umsichgreifen der Analysentätigkeit wenig Geschulter, sicher eine beachtliche Rolle gespielt, wie unsere Erfahrungen beweisen. Zu den Fehlerquellen gehört vor allem auch das Chloroform. Kriegspräparate (dazu z. B. Schwefelsäure) sind sorgfältig zu prüfen. Acetanhydrid kann Nebenprodukte enthalten. Das Glasinventar, die Kolben zum Auffüllen der Chloroformextrakte und die kleinen (mit Marken versehenen, Schliffstopfen tragenden, dickwandigen) Reagensgläser für die Prüfung an sich, seien stets für diese Arbeit ausschließlich reserviert. Schon in reinen Lösungen kann der Farbton derartig abweichen, daß (entgegen manchen günstigeren Urteilen) von einer ernsthaften Farbvergleichung, erst recht von einer Messung gegen einen beliebigen Standard (nach Nuance und Intensität) keine Rede sein kann. Diese „Versager“ müssen natürlich unter üblichen Vorbedingungen der Anwendung bedeutend größer werden.

Bei der Betrachtung halten wir uns zunächst an die Isolierungstechniken, die darauf ausgehen, durch energische Hydrolyse das gesamte Cholesterin unter sicherer Spaltung des Esteranteiles vollkommen frei zur Extraktion, nach ihr zur Reaktion und zur Messung zu bringen. Authenrieth und Funk haben in der „Chloroformmethode“ die direkte Aufarbeitung gegeben. Sie berichten, und mit ihnen eigentlich alle Nachuntersucher, daß häufiger eine grüne Färbung entsteht mit mehr oder minder erheblicher „Beimengung von Braun oder Gelb“. Sie berücksichtigen diese, u. E. für die Praxis viel zu günstig beurteilte Tatsache und meinen, daß schließliche „Versager“ selten seien, indem eine schwere Beeinträchtigung der Ablesung gegen den Keil meistens nicht in Frage käme. Müller sagt, daß „das Verhalten eigentlich selten sei“. Man geht allgemein von der Meinung aus, daß es sekundäre Produkte aus der Verarbeitung des Serumhydrolysats seien. In dieser Hinsicht muß man Unterschiede gelten lassen. Wir haben z. B. in einer ad hoc gesammelten Arbeitsreihe von Bestimmungen im Vollblut bzw. im Serum auf 8—2 solcher „gelblichen und bräunlichen“ Nuancierungen gesehen. Dabei ist also die Häufigkeit ihres Auftretens bei Anwesenheit von Hämoglobin größer. Von den Ausfällen haben wir — um jeder bedenklichen Deutelei, dem gewollten „Retten“ von Analysen, was mehrfach vorliegt, aus dem Wege zu gehen — die Hälfte durchaus verworfen, bei den Serumfällen war dies nicht nötig. D. h. also, es waren im erste-



ren Falle 3% absolute Versager, an 8% wenig befriedigende Ausfälle, im letzteren keine. Diese Reihe ist nicht zufällig gewertet; es liegen andere mit ähnlichen Zahlen vor, bei denen überdies der Keil mit dem „permanenten Standard" durch Stammlösungen (Grigaut, Weston-Kent, Bloor, Mueller u. a.) und die Messung im Dubosq ersetzt wurde. Die Frage der Farbentwicklung gegen einen fixen Standard an Stelle eines der Herausbildung fähigen berühren wir noch. Authenrieth und Funk haben diese Erscheinung fremder Nuancen und die Versuche zur Vermeidung beschrieben. Es kommt darauf an, eine gründliche Trennung von Chloroform und Hydrolysat zu erzielen. Bei richtiger Technik muß das durchführbar sein. Findet sich, was unter Umständen passieren kann, ein feines schlammiges Sediment an der Grenzschicht, so kann man die einzelnen Extraktionsanteile in weitem Scheidetrichter sammeln, dort absitzen lassen und später trennen. Jedenfalls müssen Alkali und Spuren des feinen Schlammes, endlich auch gewisse Sekundärprodukte (Isonitrilgeruch s. u.!) wegen der färbenden oder farbstörenden Eigenschaften entfernt sein. Authenrieth und Funk sowie Nachuntersucher sagen, daß die (ebenso notwendige) Trocknung des Extraktes, mit der Entwässerung und Klärung vereint, durch wasserfreies Natriumsulfat erzielt werden könne, wobei die nachträgliche Nuancierung des Grüns fortfalle. Das ist bei sorgfältiger Handhabung aller Einzelmaßnahmen zumeist richtig. Immer gelingt das nicht; die Ursache kann Alkaligehalt sein. Mueller, der von der einfachen Natriumsulfatklärung nicht befriedigt zu sein scheint, empfiehlt, die vereinten Chloroformanteile der Ausschüttelung mit wenig Wasser zu waschen, wobei schnell ein ungefärbtes Extrakt (sogar ein solches, das die nachträgliche Farbstörung nicht zeigt) entstände, dann zu trocknen. Ähnlich arbeitet — trotz der Vorbehandlung Csonka (s. o.).

Es ist nunmehr die Frage, ob diese Neigung zum Auftreten bräunlich abgearteter Reaktion (und der Versager) nur mit der energischen alkalischen Hydrolyse verknüpft ist, oder ob auch andere Verfahren Ähnliches zeigen. Das Ziel der ersteren ist die Gewinnung des Cholesterins in freier Form in tunlichster Reinheit; es verzichtet also auf die Erfüllung der Aufgabe, Cholesterin im präformierten Zustande objektiv darzustellen. Es zielt auf grundsätzliche Verseifung des Esteranteils, wobei naturgemäß eine wichtige, schon vor der Einführung der colorimetrischen Mikroanalyse, zum Teil durchgeführte Aufgabe (Bürger und Beumer) großen Wertes in der Pathochemie verlorengeht. Diese selbst kann nur durch schonende Extraktion bewirkt werden, welche in Anlehnung an entsprechende Grundlagen von Bloor (s. u.) in günstige Form für vorliegende Frage gebracht wurde. Csonka hat (s. u.) zur Klärung Bariumchlorid der Aufschlußmischung beigefügt (Spezialtechnik) und berichtet über gute Erfolge und farbfreie bzw. nicht farb-



störende Extrakte. Weston und Kent gingen von der Alkoholextraktion (usw., s. u.) aus, der die Verseifung und die Fällung mit wässerigem Kalkhydrat folgte. Dabei reduziert sich unter umständlicher Arbeitsweise (die übrigens auch für die Beschreibung des präformierten Zustandes geeignet sein würde) die Möglichkeit trübender Extrakte usw. sehr, wie wir fanden. Weston verseifte später (s. u.) nach Authenrieth und führt schließlich die Kalkfällung aus. Hierbei ist, wie wir speziell untersuchten, unter gewisser Verlängerung der Arbeit die obige Störung ziemlich sicher zu umgehen. Die Beurteilung dieser abgewandelten Techniken kann nicht allein unter dem Gesichtspunkte „reiner Farberzeugung" erfolgen; es gehört viel mehr dazu, die Promptheit, Einfachheit und die Rücksicht auf weitere mögliche Fehlerquellen (im Hinblick auf die Durchführung betriebsmäßiger Reihenuntersuchung; technisches Personal). Es kommt eine neue Extraktion hinzu, Filtration usw.!

Die reine Extraktionstechnik nativen (trocknen) Serums ohne Aufspaltung usw. bietet zwar relativ wenig sekundäre Produkte und läßt besonders die Entstehung von Stoffen aus teilweise zerstörten Derivaten des Cholesterins (die tunlichst als solche zu bestimmen wären!) kaum zu. Sie kann also zur Trennung der Esterfraktion durch Digitonin dienen. Sie enthält Fettsäuren, Lecithin, Farbstoffe (Bilirubin, Urobilin usw.), die zu Zeiten zu umständlicher Verarbeitung drängen und die gewisse Reaktionen an sich ausschließen, und dauert lange, ohne die Gewähr völliger Sicherheit zu bieten. Bloor, dessen Methoden (s. u.) einen Widerstreit der Meinungen hervorriefen, hat eine Extraktion beschrieben, die Feigl in zahlreichen Untersuchungen (s. u. bei speziellen Arbeiten), und die Mueller in seiner Methodologie als prompt, sicher, schonend, quantitativ charakterisierte (s. u.). Sie muß dieselben Stoffe des Serums aufnehmen, wie die Gettlersche Technik, steht jedoch (s. u.) gegen Farbstoffe besser da. Der Wert liegt in der schnellen und gut begründeten Wirkung, muß auch in der Vielseitigkeit dieser Vorbereitung zu den speziellen Einzelanalysen erblickt werden, die das Bloorsche System enthält (methodologische und praktische Ergebnisse Feigls). Das Extrakt eignet sich zur mikrochemischen Digitoninfällung und ist darum von hohem Werte. Bloor findet Cholesterinzahlen (s. u.), die beträchtlich über den gravimetrischen und denen der Hydrolyse und Colorimetrie (Authenrieth, Weston) liegen. An diesem Punkte setzt die Kritik der Cholesterinbestimmung nach Bloor an, an der sich Feigl, Mueller, Weston, Myers u. a. beteiligten.

Ersterer fand, daß die Abweichung gegen die niederen Werte keiner bloßen „Störung durch absolut fremde Stoffe" entspringe, ferner, daß dieser Unterschied in Prozenten bei pathochemischen Fällen weitgehenden Abartungen unterliegen kann, bei gleichhohem Gesamtcholesterin, son-



dern daß auch häufig bei steigendem Gesamtcholesterin die prozentische Abweichung zwischen Gravimetrie (und Colorimetrie nach Authenrieth und Funk sowie nach Weston) und Methodik von Bloor ganz erheblich fiel. Es müssen also höchstwahrscheinlich (vielleicht neben allfälligen Störungen usw.) andere Stoffe sein, die wie Cholesterin reagieren, dessen Farbreaktion steigern, ohne durch die Gravimetrie identisch erfaßt zu werden und ohne den hydrolytischen Einflüssen, denen Cholesterin fast ganz unbeschadet (s. jedoch Bloor), standhält, im selben Grade zu widerstehen.

Weston, der lediglich die Kritik der Farbstoffbildung im Auge hatte, sagte, daß dieser Mehrertrag an Farbbildung in Bloorextrakten an sich zu Recht bestände, was auch Feigl vielseitig belegte, daß aber dieses Plus nichts mit dem eigentlichen Cholesterin zu tun habe. Es müssen also, wie Bloor will, Anteile des Cholesterins selbst oder mindestens dessen nächste Verwandte, die die objektive Extraktion erhält, durch die Hydrolyse zugrunde gehen. Man muß diesem Einwand a priori beistimmen, da ja das „Zugrundegehende" eine allfällig unbekannte Größe sein muß, deren Bedeutung uns besonders Lifschütz ausgreifende Arbeiten darlegen.

Nun ist aber von Mueller, nachdrücklich jedoch auch von Weston gegen die Methodik von Bloor ein verständlicher Einwand, auf den man gelegentlich bei Arbeiten mit der betreffenden Methodik stoßen muß, erhoben worden. Mueller bekämpft das Eindunsten des Originalextrakts, dessen vorsichtige (!) Behandlung schon Bloor nahelegte. Oft lasse sich eine leichte Bräunung geradezu nicht umgehen. Weston, der Bloors Methodik inkonstante Werte nachsagt, fügte eine Verseifung ein (die nicht einmal förderlich ist), er lehnt das Verfahren an sich („useless") ab. Er führt auch Mueller an, um es zu diskreditieren, da die Bräunung der Extrakte zu weitgehend sei („in 80 Extrakten keiner frei von Verfärbung irgendeines Grades"). Wir halten diesem Urteile unsere Erfahrungen entgegen, die zwar anfänglich auch auf Schwierigkeiten stießen.

Übrigens spitzt sich in einer späteren Untersuchung von Bloor (mit Knudson), die den mikrochemischen Ausbau der Digitoninmethode und kritische Beleuchtung der Muellerschen Darlegung über die Abweichungen von Gravimetrie und Colorimetrie zum Gegenstande hat, die Angelegenheit der relativ hohen Zahlen Bloors (des Mehrertrags von Farbstoffbildung in Originalextrakten) sehr in der Richtung auf die vorausgesetzten Oxydate zu. Da Mueller annimmt, daß die dem Cholesterin nahen Stoffe die Farbreaktion, nicht aber (oder modifiziert in der Isolierung) die Digitoninfällung geben, so träfe die gravimetrische Methode mehr zu. Die Fällung der Oxydate, speziell des Oxycholesterins brauche eventuell nur eine teilweise zu sein. Dazu sei gesagt, daß die



Extraktion nach Bloor (auch nach Müller und Feigl) zureichend sein kann. Man darf sich unter Rücksicht auf eine partiell zerstörende Wirkung der Alkalihydrolyse (Authenrieth, Weston) über die relativ hohen Werte nach Bloor nicht wundern (s. jedoch Myers). Wenn man die Sache, auch angesichts der neusten Ergebnisse von Lifschütz richtig beachtet, so ergibt sich unseres Erachtens eine Lage, die dem Begriffe der Gesamtreduktion in der Blutzuckerfrage ähnlich genannt werden kann. Die schonendste Methode muß cet. par. bei sonst genugsam gekannter Leistung, die nach Feigl wohl sehr gut durch extrem pathochemische Verhältnisse bestimmt würde, die höchste Summe an Cholesterin und unmittelbaren Derivaten (eventuell auch sonst ähnlich reagierende Körper) geben. Es ist dann lediglich Sache der ferneren Methodik, dafür zu sorgen, daß die Erscheinungen der Farbreaktionen frei von den störenden Nebenvorgängen sind, die die Möglichkeit der Colorimetrie beengen (wie eine mehrjährige Aussprache in der Spezialliteratur gelehrt hat) und zum großen Teile entwerten. Daß selbst erfahrene Forscher mit dem Bloorschen Verfahren Schwierigkeiten fanden, haben wir gesehen. Diesen halten wir entgegen, daß man oft ohne solche auskommen kann, und daß dann die Technik befriedigend ist. Übrigens hat später (s. u.) auch Denis gute Erfolge erzielt. Der zweite Schritt in der Frage der Aufklärung der vorauszusetzenden Gesamtgröße mußte dann derjenige sein, das nicht eigentliche (echte) Cholesterin in tunlichst objektiven Werten herauszuschälen.

Inwieweit die Methoden Authenrieth-Funk bzw. Weston bzw. Csonka (auch in mikrochemischen Maßstäben) stichhaltig sind, ist noch zu untersuchen, wobei jedoch des Bloorschen Einwandes partieller Zerstörung zu gedenken sein wird. Bloor selbst schließt (mit Knudson 1916, Okt.) die Diskussion des Oxycholesterins noch aus der einschlägigen Frage aus, da die Grundlagen zu wenig geklärt seien.

Dagegen berührt er einen wichtigen Punkt, der nochmals (s. u.) zur Polemik führte. Da die Oxydate nicht (bzw. nur untergeordnet in der Fällung durch Digitonin; „Ätherlöslichkeit") erhalten sind, so vermehren sie durch ihre Fähigkeit, den Liebermann-Burchard typisch oder dem echten ähnlich zu geben, den Betrag auf seiten der nicht fällbaren Anteile, d. i. der Cholesterinester, die also evtl. dadurch erhöht erscheinen könnten. Die pathochemische Bedeutung dieses Verhaltens leuchtet ein, besonders aber die (evtl. nachträgliche) Oxydation des Cholesterins (nach Vorstellung von Lifschütz). Der letztere Fehler (Feigl) muß im Plasma an sich wohl geringer sein. Relativ würde dann gleichzeitig das freie Cholesterin einem Rückgang unterliegen. Es ist klar, daß dieses Verhalten der Reststoffe des Gesamtcholesterins zu weiteren Überlegungen führen muß, die zuzeiten von ausgreifenderem Einflusse sein werden.

Bloor stützte sich auf einzelne Zahlen von normalem Plasma und gelangte zu folgender Auffassung, der wir von vornherein nicht gänzlich beipflichten konnten. Er meint, daß in Wirklichkeit das Gegenteil von dem erschlossenen Zusammenspiel durch die Interferenz der Oxydate erzielt worden sei. Die Werte für freies Cholesterin seien in seiner vorliegenden (1916) und einer späteren Mitteilung



(1917, mit Knudson, II) höher als die sonst in der Literatur niedergelegten. Daher seien die von Mueller auf Grund der einschlägigen Arbeiten angenommenen Stoffe entweder an sich nicht vorhanden, oder sie verhalten sich in der Digitoninmethodik geradezu wie das eigentliche Cholesterin. M. E. wird die von Mueller bevorzugte Modifikation der Originalmethode von Windaus (siehe Fraser und Gardner) diese Voraussetzung rein analytisch stützen können. Bloor verteidigt dann mit guten theoretischen und praktischen Gründen die mikrochemische Bestimmung des Blutcholesterins und ihre anerkanntermaßen relativ hohen Werte.

Auf die vorliegende Frage, die wir lediglich vom methodenkritischen Standpunkte der Grundlagen der Colorimetrie nach Liebermann-Burchard abhandeln, kam Müller (1917) noch einmal zurück, indem er die Darlegung von Bloor und Knudson einer Revision unterzog.

In exakten Löslichkeitsbestimmungen des Cholesterindigitonids in Äther, auf deren Beurteilung ja letzten Endes die Frage der relativ hohen colorimetrischen Wertausdrücke sich zugespitzt hatte, führte Mueller seine Vorprüfung durch. Sein Ergebnis, z. B. bez. auf 0,01 g Cholesterin (= 0,04 Digitonid) kann bestenfalls 3% zu niedrig (für Gesamtcholesterinzahlen) werden. Dabei würden also — (in reinen Lösungen, ohne Einschluß der Oxydate!) — die Zahlen nach der colorimetrischen Bestimmung von Bloor immer noch um rund 45% zu hoch ausfallen. Ohne die Bedeutung dieser Argumente zu beeinträchtigen, können wir uns doch mit der Betrachtung von Mueller, sobald sie auf die Verhältnisse des Blutes und der schon durch Extraktion erzielten Gesamtcholesterinfraktion übertragen sind, übereinwissen. Im übrigen müssen wir auf diese Frage bei der Methodik des freien Cholesterins noch einmal zurückkommen.

Gehen wir nunmehr auf die Handhabung der colorimetrischen Bestimmung in reiner Lösung ein, so haben wir dies oben erwähnte Moment der Farbentwicklung zu würdigen. Der Vorgang der Reaktion wird durch Acetanhydrid beschleunigt, durchläuft die Zwischenfarben und erreicht bei der zur Bestimmung gewählten Menge (s. o.) in ca. 15 Min. die relativ stabile Phase des reinen Grün. Seine Erzielung wird im Dunkeln gesichert.

Autenrieth nimmt die Reaktion bei 35° vor, was sich als sehr vorteilhaft für die Einheitlichkeit der Färbungen mit varianten Mengen erwies. Das Grün selbst ist, wenn einmal erzielt, Intensitätsschwankungen unterworfen, die ein Abblassen in ca. $^1/_2$ Stunde, einen Übergang in schmutziges Olivergrün und endliche Blässe mit sich bringen. Früher und jetzt benutzen die besten Methoden (Grigaut, Csonka, Gettler und Baker, Autenrieth und Funk, Bloor) geeignete Vergleichslösungen, die jeweils hergestellt und geprüft werden (s. u.). Henes strebte seinerzeit als erster in der Reihe der mit ihrer Anwendung beschäftigten Untersucher nach einem permanenten Standard in Gestalt eines Keiles für das Colorimeter von Autenrieth und Koenigsberger. Bestrebungen dieser Art gehören zum Zuge der Zeit und erfreuen sich weitgehender Wertschätzung bei Praktikern in Deutschland; sie sind sicher zum Teile berechtigt. Führende Methodologen und mehr exakt laboratoriumsmäßige Untersucher, spez. die amerikanische Schule, bevorzugen mit größtem Rechte die Stammlösungen und ihre parallele Verarbeitung. Wir dürfen hier mit Nachdruck auf Erfahrungen bei anderen colorimetrischen Analysen hinweisen und das Entwicklungsmoment mehr als bisher betonen. Für Kreatinin, Harnsäure, Aceton, Zucker usw. haben wir seit Jahren entsprechende Versuche angestellt. Gerade die Kreatininfrage (Bestim-



mung im Blute) hat durch die schwere Kontroverse, in der sie ihre Realität zu belegen hatte (Feigl), den Beweis geliefert, daß das Moment der Farbentwicklung gebührend zu berücksichtigen sei. Allerdings spielt bei ihr die relative Beteiligung der eigentlichen Kreatininreduktion im Rahmen der Eigenfarbe des Pikrates eine ganz hervorragende und nach ernsten Erörterungen nunmehr endgültig geklärte Rolle. Indes ist die Folge der betr. Störungen von dem Ausgangspunkte durch die zur Messung herangezogene relativ stabilere Hauptphase hirdurch, über deren Abblassen und Vergehen eine viel gedrängtere bei der Reaktion des Cholesterins nach Liebermann - Burchard.

Die Unterschiede zwischen dem Verlaufe mit stärkeren oder schwächeren Cholesterinmengen sind gerade in der Geschwindigkeit und unter der Entwicklung hier weit größere. Ob, und eventuell wieweit, sie zu einer Bedeutung in grob praktischen Verhältnissen gedeihen, das ist eine Sache für sich, und das kann nur nach tatsächlichen Befunden in exakt laboratoriumsmäßiger gegen die diagnostisch-klinische Genauigkeit abgewogen werden.

Von Wichtigkeit ist das Moment auf jeden Fall; es fragt sich nur, wieweit ihm ein Einfluß auf das eigentliche Anwendungsgebiet zuzumessen ist. Hierüber fehlt es an Anhalten, die sicher durch das Allgemeingut der prompten Colorimetrie geradezu in ihrer Wertschätzung vernachlässigt worden sind, obgleich der gewichtigere Teil der Untersucher das stabile Maß nicht in Benutzung zieht. Folin hat bei seinen Bemühungen um die Ausgestaltung der von ihm (1904) eingeführten Kreatinincolorimetrie schließlich Mittel und Wege (die später von S. R. Bendict verbessert wurden) gefunden, Kreatinin in handlichen Verfahren rein darzustellen. Dabei teilte er (1914) die Methodik mit farbentwickelnden Kreatininvergleichslösungen mit und betonte, daß das Gegenteil zu einer unerwünschten (und unter Umständen schädlichen) Beengung eines an sich so vielseitigen Verfahrens führen müsse. Das Urteil von Myers s. u. Für Cholesterinanalysen kann man Folins Ausführungen uneingeschränkt unterstreichen, wenn man exakt laboratoriumsmäßige Arbeit im Auge hat.

Fahren wir nunmehr in der Erörterung der Beziehung von Gravimetrie und Colorimetrie fort, so ist die Frage zu lösen, ob die Extraktionsmethoden an sich die völlige Gewinnung von Cholesterin gewährleisten. Die Technik nach Shimidzu, Weston - Kent und nach Bloor leistet dies, wie von Müller nachgewiesen, später von Myers in etwa bezweifelt wurde. Unsere Erfahrungen zeigen, daß der Modus von Gettler und Baker nicht immer erfolgreich ist, weshalb wir die betreffenden Zahlen an sich in Zweifel zu ziehen geneigt waren (ca. 60 mg für 100 ccm Plasma). Auch bei völliger Extraktion ist das Übergewicht der Colorimetrie ein erhebliches.

(Bloor z. B. 267,0 mg gegen Autenrieth 231,0 mg gegen 169,0 mg Gravimetrie usw.). Die Extraktion hinterließ im erschöpften Rückstande bei Hydrolyse nach Autenrieth auf 20,0 mg Blut nur 0,1 mg Gesamtcholesterin (völlige Extraktion!). Obiges Zahlenverhältnis bleibt auch in Organen erhalten. Es ergibt sich nun die Aufgabe über den Gedankengang Bloors, Cholesterin selbst werde im Verlauf der Hydrolyse (nach Autenrieth) teilweise zerstört, etwas auszusagen. Mueller ist geneigt, diese an sich plausible und für die Erklärung der strittigen Verhältnisse nützliche Annahme zu bestreiten. Es handelt sich gar nicht (in erster Reihe.



um eigentliches, sondern um verändertes Cholesterin (Oxy, Ch.-Oxydate). Er sagt, wenn man von der Gravimetrie ausginge, so sei alles ebenso auf seiten der Colorimetrie (erzeugt durch Zuschuß an Farbtiefe) nicht von Cholesterin usw. ausgegangen, da die Träger der Farbreaktion nicht mit Digitonin fällbar seien. Für diesen, durch Verseifungsversuche näher belegten Standpunkt glaubt er den Unterschied in dem Verlaufe der Farbreaktion anführen zu sollen. Die Nuanc der (fremden) Träger des Liebermann - Burchard sei zwar im gewissen Stadium dieselbe wie die des echten Cholesterins, jedoch sei die Entwicklung eine andere, das Abblassen und Umfärben werde schneller. Rückstände gaben einmal tatsächlich die rötliche Essigschwefelsäurereaktion von Lifschütz. Auf die Kenntnis der Digitoninfällung des Oxycholesterins und sein Verhalten im weiteren Gange der einschlägigen Analyse spitzt sich also die Frage der Abweichungen zwischen Gravimetrie und Colorimetrie zu. Muellers Auffassung ist nun letzten Endes die, daß das von der Colorimetrie erzeugte Übergewicht direkt auf das Cholesterin weise, nicht auf die teilweise Zerstörung der eigentlichen Substanz oder auf Ungenauigkeit der Gravimetrie.

Wenn diese Auffassung sich als richtig erweist, so kann es nur einen Weg geben, den wir oben erörterten. Er gipfelt in der Einsicht und dem Bestreben, das Gesamtcholesterin schonend und ohne Abzug durch angreifende Hydrolysen (präformiert), zu gewinnen. Dabei müssen dann die relativ empfindlicheren Stoffe einem Verluste entgehen. Sieht man von technischen Einflüssen störender Art gegen die Träger der Liebermann-Burchardschen Reaktion ab (deren Beurteiler zwar controvers. Bloor, Mueller, Weston sind), die wir aber als vermeidlich und der Methodik Bloors bei richtiger Handhabung nicht abträglich charakterisierten, so kann es sich nur darum handeln, durch ein geeignetes Verfahren (Isolierung und Bestimmung) die höchsten Werte für Gesamtcholesterin zu gewinnen und vorzugsweise zu diskutieren. Diese müssen durch Differentialanalysen (vgl. Gesamtreduktion und Blutzucker) geläutert werden.

In der vorstehenden Betrachtung zur Frage der Objektivität der mikrochemischen Colorimetrie von Cholesterin aus Blut und Organextrakten im direkten Vergleich zur gravimetrischen Digitoninfällung ist lediglich die Liebermann-Burchardsche Reaktion herangezogen. Der Grund für dieses einseitige Vorgehen ist die Tatsache, daß sie fast ausschließlich von Methodologen und praktischen Untersuchern benutzt wird. Grigaut, der den ersten Anstoß zur Colorimetrie des Blutcholesterins gab, Henes, Authenrieth und Funk, Csonka, Gettler u. Baker, Bloor usw. arbeiteten mit dieser Probe. Sie ist indes nur eine der Möglichkeiten und kann gegen die übrigen nach ihrer Variabilität, d. h. der Entwicklung und den Wandlungen der Nuance, deren Haltbarkeit und nach ihren Interferenzen abgewogen werden.

Bei Autenrieth und Funk nimmt die Handhabung der Liebermann-Burchardschen Reaktion folgende Gestalt an. 0,1 ccm Serum ist in dem zu prüfenden Extrakt nach seinem Cholesteringehalte vorhanden in 5,0 ccm Chloroform; 2,0 ccm Acetanhydrid, 0,1 ccm Schwefelsäure werden beigefügt, geschüttelt; die Mischung

bleibt 15 Minuten bei 35° im Dunklen und wird gegen den Colorimeterkeil verglichen. Eine ad hoc hergestellte Vergleichslösung würde 1,2 mg Cholesterin enthalten.

Bloor benutzt ein Verdünnungsverhältnis, dem in 5,0 ccm Chloroformlösung 0,3 ccm Serum entsprechen. Die Reagenzien folgen wie oben. Stehen im Dunklen 15 Minuten. Die Vergleichslösung enthält in 100 ccm Chloroform 2,7 mg Cholesterin und 4,0 ccm Acetanhydrid nebst 0,2 ccm Schwefelsäure. Nach dieser Methode arbeitete u. a. Denis (1917).

Aus den einschlägigen Studien der Methodologen geht hervor, daß — selbst in „reinen Lösungen" die Liebermann-Burchardsche Reaktion eine gewisse technische Empfindlichkeit zeigt, und daß jedenfalls die Reinheit der Reagenzien mehr als bisher unterstrichen werden muß. Uns ist aus Rücksprachen und Korrespondenzen bekannt geworden, daß man sich bei bloßen Anwendungen oft mit den „beigemischten" Nuancen abgefunden hat. Zweifellos enthält das auch von Fachleuten gewonnene Material — speziell nach Authenrieth und Funk — überwiegend, nicht eingestandenermaßen Zahlen, die unter zu leichter Wägung zweifelhafter Färbungen gewonnen sind. Ist man schon in „reinen Lösungen" zur Vorsicht gegenüber der Farbentwicklung und dem Treffen der maßgebenden Nuancen gezwungen, so steigert sich die Schwierigkeiten in Extrakten bedeutend, weil nach unserer Beobachtung das Reifen bis zum Grün verzögert oder verschoben werden kann. Am nächsten kommt man dem gewünschten Ziele sicher, wenn 1. Aufsprengung bis zum Cholesterin selbst erreicht, 2. Abscheidung essentieller Begleiter oder reaktiver Interferenten erstrebt wird und 3. wenn der Endextrakt möglichst wasserfrei gehalten wird. Am einfachsten sucht die Authenriethsche Vorschrift das Ziel zu erreichen, über die noch beobachteten Störungsmöglichkeiten und ihre Bekämpfung haben wir schon gesprochen (s. o.). Hält man sich nun die Tatsache vor Augen, daß die Vorschriften tunlichst im ganzen pathologischen Bereich zu dienen bestimmt sind, so wird man auf Grenzfälle Bedacht nehmen. So nimmt es kein Wunder, daß die meisten Isolierungen (s. o.) besondere Sicherungsmaßnahmen gegen Interferenten oder Arbeit auf „Reincholesterin" ins Auge fassen. Zweifellos sind Westons (1916) und Csonkas (1916) Angaben handlich und sicher. Wir haben Aufmerksamkeit auf cholämische Bilder verwendet, in denen sie ebenso wie in sonstigen Komplikationen ein ziemlich reines Gesamtcholesterin zur Messung bringen. Gibt man tatsächlich nur „Gesamtcholesterin", so ist die Arbeit unter energischer Spaltung — wenn das Cholesterin als unangreifbar gelten kann — diejenige, welche nach geeigneten späteren Maßnahmen (s. o.) die besten Vorbedingungen für eine Liebermann-Burchardsche Reaktion gibt. Auf Gesamtcholesterin zu arbeiten, ist denn auch tatsächlich die einfachste Aufgabe, unter deren Gesichtspunkt man die Schwierigkeiten der Bloormethode nicht allein betrachten darf. Die bloße Extraktions-

technik Gettlers nimmt eine Mittelstellung ein; meist gelangen störende Interferenten mit in die Extrakte; das Verfahren selbst ist eingreifender als das Bloors. Nach Gettler und Baker kann man Cholesterin fraktionieren. Die erste Stufe der Vorschrift von Weston und Kent und die Gesamttechnik Bloors zeigen — mutatis mutandis — ähnliche Züge, wie folgende Vorschriften zeigen.

Bloor erwärmt Alkoholäther (3 + 1) und läßt langsam unter Schütteln 3,0 ccm Blut, Serum, Plasma oder Körperchen auf ca. 100 ccm Extraktionsmittel einlaufen, erwärmt, füllt auf und benutzt die Lösung zur Bestimmung von Gesamtcholesterin (s. o.), ebenso von Lecithin und Fett.

Weston und Kent benutzen eine Alkoholfällungs-Äthererschöpfungsmethode wie folgt (Grundzüge): $2^1/_2$ ccm Serum werden mit 10 Vol. Alkohol 24 Stunden lang bei ca. 60° erschöpft, abfiltriert; der Rückstand zweimal mit heißem Alkohol gewaschen, dann 24 Stunden mit Äther erschöpft und die Extrakte gemeinsam eingeengt. Diese können nach erneutem Aufnehmen, z. B. in Chloroform, direkt (nach Bloor) geprüft werden. Weston und Kent schließen eine Verseifung an (s. u.).

Nun haben Weston sowie Feigl (spätere Untersucher s. u.) festgestellt, daß Zahlen nach Bloor tatsächlich höher sind als nach anderen Methoden. Weston, später auch Myers, meinen, eine nicht befriedigende Isolierung zugesetzten Cholesterins gesehen zu haben. Befunde des ersteren sind tatsächlich sehr ungünstig. Bei Weston scheint in Sachen der Bloortechnik ein Komplex vorzuliegen: nicht sichere Isolierung, Störung in den Extrakten, nicht befriedigende colorimetrische Reaktion. Zudem kehrt das Bedenken der Mischfarbtöne wieder.

Nun kann man unseres Erachtens billigerweise die Bloorsche Technik nicht auf derselben Basis mit den übrigen für Gesamtcholesterin diskutieren. Bloor will Cholesterin und Ester (und eventuell ähnliche Stoffe) schonend quantitativ isolieren. Er will im Extrakte freies Cholesterin von Estern trennen. Dazu eignen sich sonst nur Erschöpfungsmethoden oder differentielle Verseifung. Ferner will Bloor einen einheitlichen Extrakt für mehrere Fragen des Lipämiegebietes geben. Das sind alles Sonderforderungen. Auch nach unseren Erfahrungen geben Bloorextrakte relativ hohe Erträge nach Liebermann-Burchard. Aus anschließenden Beispielen und späteren Befunden wird man ersehen, daß die Abweichnungen zum guten Teile von der Beschaffenheit der Seren abhängen, daß bestimmte pathochemische Komplexe besonders reagieren. Wir haben mit der (ja auch von Denis übernommenen) Technik durchweg gute Ergebnisse erzielt. Die Frage der Wiedergewinnung zugesetzten Cholesterins ist nicht so einfach beantwortet. Solche Zusätze sind technisch schwer zu prüfen. Jedenfalls haben wir nach manchen vergeblichen Versuchen, die Zusätze gut zu verteilen, schließlich mit Kunstgriffen arbeiten müssen.

Es mag an dieser Stelle dargelegt werden, daß man bei allen vor-



liegenden Prinzipien zwar methodologisch scheiden kann, daß aber diese Scheidung nicht von sich aus berufen ist, die für sich allein stehende und für sich zu diskutierende Methodik Bloors aufzuklären.

In der wichtigen Frage, ob die colorimetrischen Arbeitsweisen in ihrer jeweiligen Gesamtheit, d. h. im ganzen, bestehend aus Isolierung und Bestimmung, zugleich die praktisch besten und die wissenschaftlich (vollwertigsten oder mindestens annähernd gleichberechtigten) durchaus befriedigenden etwa in einer Höhe mit der auf durchgreifende Isolierung gestellten Digitoninfällung sind, treffen sich zu viele Gesichtspunkte, die m. E. nach Weston (1916) und nach Myers (1919) nicht aufklärbar sind. Auch steht die Bloormethode ja im System des Autors weiterhin zur Diskussion, was über die isolierte Bestimmung von Gesamtcholesterin (Bloor) und dessen Aufteilung (Bloor - Knudson) weit hinausgreift. Erst von dieser Stelle wächst sich die Frage wirklich zu größerer Bedeutung aus, weil Cholesterin einmal als solches herausgezogen und bestimmt wird, auf der anderen Seite im komplexen nephelometrischen Arbeitsgange unter Voraussetzungen steht, die später von F. A. Csonka (1918, 1920) durchgearbeitet sind.

Wie die Darlegung der einschlägigen Literatur ausweist, herrscht ein Auseinanderstreben vor, das durch die verschiedensten Entwürfe bereichert, aber auch abgelenkt, in zahlreichen beschreibenden Arbeiten zum Ausdrucke kommt, ohne daß die Grundfragen erörtert wären und Versuche zur Abgleichung auf lohnende Anknüpfungen sich beziehen könnten.

Zweifellos haben alle Methodologen Anschluß an präzise Ausführungsformen der Digitoninmethode zu finden gesucht, wie oben beschrieben wurde. Eine ganz neue systematische Arbeit von Joh. Fex beschäftigt sich sehr sorgfältig mit dieser, namentlich von Thaysen in wichtigen Studien geprüften Methodik[1]). Die Digitoninmethode ge-

[1]) Unsere vorliegende Mitteilung ist im Zusammenhange mit den vergleichenden und beschreibenden Studien Feigls zum Lipämiegebiete (1917—1920) durch mehrjährige Arbeiten in Fluß gekommen und lag schon Anfang 1919 nahezu fertig vor. Abgesehen von anderen Aufgaben haben die Fertigstellung verzögert Anstöße der verschiedensten Art (Nephelometrie u. a.). die demjenigen, der sich auf dem so vielseitig gewordenen und verwickelten Gebiete bewegt, immer wieder Ergänzungen und Revisionen nahelegen. Auf bisherige Urteile nach vergleichenden Versuchen hoffte Verf. hier hinweisen zu dürfen. Die umfangreiche Arbeit von Joh. Fex (Lund) (Biochem. Zeitschr. **104**, H. 2/3, S. 82—174. 1920) wird eine Fundgrube bleiben, bewegt sich aber, wie mir ein näheres Studium alsbald zeigte, auf einer anderen Linie und umgreift das Gesamtgebiet. In den reichen literarischen Grundlagen, die Fex mit größter Sachkunde zu verwerten bestrebt ist, fehlen manche, derzeit nicht zugängliche Einzelheiten, die mir zu Gebote standen. So wird meine Arbeit — abgesehen von anderen Voraussetzungen — die einschlägigen Fexschen Gesichtspunkte zu ergänzen vermögen. Herrn Fex bin ich für die liebenswürdige Zusendung des Sonderdruckes zu Dank verpflichtet.



hört — abgesehen auch von der Liebermann-Burchard-Probe der Ester nach deren Cholesteringehalt — zu dem das Bloorsche System kompli-

Ob das Fexsche Urteil über den relativ geringen (wissenschaftlichen) Wert der Colorimetrie voll aufrechterhalten werden darf, wird zu prüfen sein. In praxi hat er — die Digitoninmethode in gesicherter Form als Basis nehmend — recht. Im übrigen zeigt auch die Fexsche Arbeit, daß die vorliegende Frage bei der Tatsache, daß viele und verwickelte und z. T. nicht einheitliche Urteile ein verwischtes Bild geben, wohl nur durch den Versuch einer nicht zu eng gefaßten Literaturübersicht und einschlägiger Bewertung durchsichtiger dargestellt werden kann.

In vieler Hinsicht ergab sich bei Abfassung meiner Arbeit eine Entlastung insofern, als ich mich auf Fex beziehen darf, der ja auch Originalangaben ziemlich wörtlich übernimmt. Entsprechende Abschnitte durfte ich daher fortlassen, da ich auch annehmen möchte, daß sich die Untersuchungen von Fex mit meiner Mitteilung gemeinsam benutzen lassen werden, wennschon wir in der Fragestellung nicht ganz und gar übereinstimmen, die Fexsche Arbeit einen weiteren Kreis zu ziehen sich bestrebt und wenn — letzten Endes — mein Urteil über die Colorimetrie doch günstiger ausfällt. Darin erblicke ich jedoch einen nicht unerheblichen Ertrag, wie meine einleitende Erörterung zu zeigen wünscht — im Interesse der etwaigen Konsolidierung oder wenigstens relativen Erhärtung mancher bisherigen Erträge des großen, von vielen Forschern bearbeiteten, pathochemischen Gebietes und ebenso mit Rücksicht auf die fernere praktische Brauchbarkeit der Colorimetriesysteme.

Die Arbeit von P. G. Weston ist bekanntlich (s. u.) zu einer Tabelle verdichtet, die, wie manches andere wertvolle Material vieler Arbeitsstätten weder im Original noch in den (zumeist recht wenig befriedigenden) Referaten der Kriegszeit zugänglich war. Auch Herrn Fex fehlte diese (neben anderen).

Tabelle I (P. G. Weston, Journ. of Biolog. Chem. 28, 386. 1916/17.)
mg Cholesterin für 1,0 ccm Serum.

Methode	Serum	Colorimetrie		
		Bloor	Authenrieth	Weston
Bloor	A˙	2,12	2,40	
	A˙˙	1,89	1,62	1,73
Bloor	B	1,71	2,88	
	B˙˙	1,56	1,88	2,70
Authenrieth	A	2,12	1,86	1,84
	B	1,89	2,87	2,85
Weston-Kent	A	3,83	1,84	1,85
	B	3,11	2,86	2,85
Csonka	A	2,16	1,85	1,84
	B	2,22	2,87	2,83
Gettler-Baker	A	3,51	1,83	1,84
	B	3,00	2,85	2,85
Weston (1916)	A	3,83	1,85	1,85
	B	3,96	2,87	2,86

A˙ = natives Serum, B = natives Serum + 1,0 mg Cholesterin für 1,0 ccm Serum.
˙˙ Nach Weston-Kent aufgearbeitet.



zierenden Kreise. Sie nimmt eine wichtige Stellung ein, von der aus (Cholesterin in Esterbindung nach Prozenten des Gesamtcholesterins) die Methode an sich beurteilt werden muß.

Im Anschlusse möge zunächst die neue Arbeit von Myers und Wardell, welche von Verseifungstechniken (s. o.) absieht, mit den maßgebenden Einzelheiten besprochen werden.

Myers und Wardell entfernen sich entscheidend von dem derzeitigen Stande der Isolierungsmethodik für schnelle mikrochemische Analyse des Blutcholesterins[1]).

Sie stützen sich auf die Digitoninmethode. Müller (s. o.) hatte die Ausführung nach Fraser und Gardner überarbeitet. Es ist klar, wie sehr es in allen Fragen auf die jüngst differentialdiagnostisch, namentlich von Lifschütz fruchtbar studierte Digitoninfällung ankommt. Myers ist demnach vorsichtig zu Werk gegangen. Er zieht mit Müller gehärtete Papierfilter vor. Heißes Wasser löst überschüssiges Digitonin leicht und prompt. Äther ist zwecks Waschung dem Alkohol weit überlegen. Zu den sehr sorgsam gemachten Vergleichsversuchen diente ein Ansatz aus 10,0 ccm Blut, das mit Lauge verseift wurde usw.

Myers und Wardell bestätigen die Arbeitsweise Bloors, Cholesterinester nach ihrem Cholesteringehalt quantitativ zu messen, in genauen Versuchen. Ihre Technik gibt gute Parallelwerte. Digitonin und eigenes Verfahren stimmen genügend überein. Bloors Zahlen sind weit höher[2]).

Einen für die ganze Frage, speziell aber die Isolierungsbedingungen, wichtigen Punkt berührt dieser Versuch mit Zusätzen[2]). Cholesterin war zur Blutprobe gefügt worden[3]) und sehr gut gemischt worden, bevor die Verarbeitung (Bloor, Autoren) einsetzte. Es wurde in „zureichendem Grade" wieder durch Isolierung gefunden, wenn nach Myers trocken mit Chloroform erschöpft wurde. Nach Bloor gelang das nicht im gewünschten Grade[4]). Macht man nun gleichwohl den an anderen Punkten der Blutanalyse als gewichtig — unter Bangs Vorgang beim Zucker — zweifellos anzuerkennenden (Feigl, RN-Stoffe, speziell

[1]) V. C. Myers und E. L. Wardell l. c. sowie L. Kast und dies. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **15**, 1. 1917/18; s. auch Myers und Gorham, Arch. Int. Med. **15**, 599. 1917, sowie dies. Post-Graduate **29**, 938. 1914.

[2]) Beisp. Digit 0,149% bzw. 0,111% bzw. 0,072% bzw. Myers - W. 0,139% bzw. 0,108% bzw. 0,077% bzw. Bloor 0,206% bzw. — bzw. 0,095%, ferner Bloor 0,238% bzw. Myers 0,164% u. v. a. (Nach Tab. II, l. c. S. 155). Dasselbe zeigt Tab. I ebenda, S. 154 (Bloor sowie eigene Methode, Cholesterin, frei von Ester, als Zusätze gegeben) (s. jedoch Text).

[3]) 1,0 ccm (2,0 ccm) einer 0,08 proz. Lösung zu 1,0 ccm Blut; dgl. Palmitat in 0,2 proz. Lösung 1,0 ccm auf 1,0 ccm Blut.

[4]) Tab. I, S. 154: Bloor zu Myers - Wardell ohne Zusätze 1,87 mg/ccm bzw. 2,15 mg/ccm zu 1,35 mg/ccm bzw. 1,33 mg/ccm. Dgl. mit 0,8 mg Chol.-Zusatz (vgl. Fußnote 3) 2,33 mg/ccm zu 2,19 mg, bzw. ferner mit 1,6 mg Chol.-Zusatz 2,89 mg/ccm zu 2,96 mg/ccm bzw. ferner mit 2,0 mg Chol. palm.-Zusatz 2,75 mg/ccm zu 2,57 mg/ccm.



Kreatinin usw.) Einwand, daß Zusätze Sonderbedingungen ohne gründliche Durchsichtigkeit der Folgen schaffen, so sind die, zwar kurzen, Versuche und ihre Urteile doch weittragend. Einmal gilt das für das von Bloor durchgebildete Prinzip an sich, wie speziell für seine Technik. Sonach ergeben Myers und Wardells Versuche methodisch eine neue Perspektive, die zur fernen Durchprüfung zwingt. Es ist möglich, was ja auch anderen Techniken nachgesagt wurde, daß kleine Abweichungen der Versuchsbedingungen — ganz abgesehen von dem Zustande der „Zusätze" — sich bemerkbar machen. Es ist bedeutungsvoll, gerade die Aufgabe des „vollen Wiederfindens" künstlicher Zusätze in chemisch abgearteten pathologischen Blutarten zu suchen. Unabhängig von obigen Erwägungen greift aber die folgende wesentliche Kombination ein. Setzt man die bestechenden Prüfungen von Myers und Wardell als (nicht nur für deren vorliegende Blutprobe, sondern generell) beweiskräftig voraus, so soll der von Weston, Feigl, Luden, Müller, Myers gefundene „relativ sehr hohe Ertrag nach Bloor" mit der nicht voll ergiebigen Extraktion (cet. par. des nativen Cholesterins) in Einklang gesetzt werden. Ohne schon hier ins einzelne gehen zu wollen, darf man der oben gegebenen Auffassung über „Brutto-Cholesterin" (nach Bloor) näherkommen, auch wenn für einige weitere Methoden mit Extraktionsdefizits gerechnet werden kann.

Aus der Arbeit von Myers und Wardell heben wir noch hervor 1. die Technik des zur Kontrolle angesetzten Digitoninversuches, der mit jüngeren Verbesserungen ausgestattet ist[1]) und ferner 2. die hier methodisch mittelbar, aber in klinisch-pathologischen Zusammenhängen weitgehend zutreffende Bestimmung des Kotcholesterins (Koprosterins) auf sinngemäß (technisch) ergänzter und ausgebildeter Basis[2]).

Was die Technik der Colorimetrie angeht, so ist die oben behandelte Beimengung „bräunlicher Nebenfärbungen" und „unspezifischen Nuancen" im Bloorprozeß für Myers die Ursache geworden, zur „Reinisolierung" zurückzugreifen.

Myers hat im Verfolg von Authenrieths Vorgang den Vergleichskeil an Helliges Instrument mit dem permanenten Standard gefüllt (s. o.). Hier knüpft ein späterer Untersucher (s. o.) an. Myers selbst scheint nach seiner Schilderung das Keilinstrument später weniger bevorzugt zu haben, da er sich eine besondere, auch uns nützlich scheinende Einrichtung im Kober oder Dubosq entworfen hat. Zweifellos ist das vorzügliche „kleine" Colorimeter von Schmidt und Haensch (nach Joh. Plesch „Chromophotometer") in Amerika nicht zureichend bekannt oder nicht genügend zugänglich. Es hat ganz erhebliche technische Vorzüge vor fast allen anderen Instrumenten bei vorzüglicher Optik, sehr gefälligem Bau und großer Leistungsfähigkeit.

[1]) l. c. S. 155.

[2]) l. c. S. 152. Diese Technik hat Verf. im Verfolg einschlägiger Studien in Verbindung mit älteren (u. U. weniger befriedigenden) guten Vorschriften zu Reihenbeobachtungen gedient.



Sehr wichtig ist in prinzipieller Hinsicht also der Vergleich zwischen der neuen Technik von Myers und Wardell und den älteren auf Isolierung als „Reincholesterin" zielenden Vorschriften. Zum Teil ist diesen (s. o.) nachgesagt worden, daß sie Defizits mit sich bringen. Myers scheint seiner Technik eine Mittelstellung zwischen diesen und Bloor zuzubilligen, wonach also die Isolierung quantitativ und der Farbertrag rein erscheinen würde — zwei Gesichtspunkte, in denen die sonstigen Vergleiche (Myers, Feigl, Luden) auseinanderlaufen. Oft sind, allerdings in größeren Maßstäben, den Extraktionen schlechthin Defizits nachgesagt worden, und zwar mit Recht (s. o.). Hier kann der Maßstab die Gefahr beheben*).

Über die Methodik von Myers und Wardell äußerte sich kürzlich Myers[1]) in einer reichhaltigen, auch methodisch durch die Sonderaufgabe der Objekte wertvollen Arbeit. Er bediente sich des oben beschriebenen Verfahrens, lehnte aber den derzeit vorgeschlagenen Dauerfarbstoff „Naphtholgrün B" im Keile ab. Er beobachtete bei der Farbreaktion eine Abweichung ins Blau hinein, die die Benutzung ausschloß. In Blutextrakten seiner Wirbellosen traten rötliche Mischfarben auf. Man wird diese ziemlich bestimmt gefaßte Angabe als wertvoll für analytische Aufgaben am Blute niederer Lebewesen ansehen, wo doch methodisch so wenig Ähnliches bekannt. Er nahm eine Vergleichslösung von 1 mg reinstem Cholesterin (Kahlbaum) in 100,0 ccm Chloroform[2]).

Die Arbeiten Bloors haben in der Frage der mikroanalytischen Cholesterinbestimmung zwei Wege kritischer Untersuchungen freigemacht. Auf der einen Seite hat Bloor nephelometrische Prinzipien für Cholesterin und Fett sowie für deren Ester (auch in Gemischen) betätigen müssen, die im Analysensystem Bloors wesentlich sind[3]). Sie sind später von Csonka eingehend durchgearbeitet worden[4]); auch Kleinmann[5]) und Feigl[6]) haben sich methodisch mit den genannten Voraussetzungen befaßt[7]). Daneben erscheint Cholesterin (gesamt, Esteranteil) als selbständige analytische Größe, wie beschrieben[8]). Weston[9]), Feigl[10]), Müller[11]), Luden[12]), Myers und Wardell[13]) haben auf die vergleichend-kritischen

*) Neue Messungen und Prüfungen des Colorimeters bei H. Kleinmann, Diss. Berlin 1919 und Biochem. Zeitschr. 1919, Heft 1/6.

[1]) Jüngere einschl. Lit. siehe bei Joh. Feigl, Biochem. Zeitschr. 1918 (L. II).

[2]) Rollin, G. u. Myers, Journ. of Biolog. Chem. **41**, 119ff. 1920 (Blutanalysen an Wirbellosen) ebenda 137 (Walblut). S. a. Ber. über ges. Physiol. (Rona) **1**, 125. 1920 (ref. Riesser).

[3]) W. R. Bloor, Journ. of Biolog. Chem. **26**, 577/601. 1916 (Überblick, System, Lit.).

[4]) Fr. Csonka, Journ. of Biolog. Chem. **34**, 577. 1918, sowie W. R. Bloor, Journ. of Biolog. Chem. **17**, 377. 1914.

[5]) H. Kleinmann, Diss. Berlin 1919, Nephelometrie.

[6]) J. Feigl, Centralbl. f. inn. Med. 1920, Nr. 20.

[7]) J. Feigl, Lipämie VII. Biochem. Zeitschr. 1920.

[8]) s. o. Bloor, Bloor-Knudson.

[9]) P. G. Weston, Journ. of Biolog. Chem. **28**, 383. 1916/17.

[10]) J. Feigl, Biochem. Zeitschr. 1918. S. u.

[11]) Ph. G. Müller s. o.

[12]) G. Luden, Journ. of Biolog. Chem. **29**, 463. 1917.

[13]) V. C. Myers und E. L. Wardell, Journ. of Biolog. Chem. **36**, 147. 1919.

Probleme Aufmerksamkeit verwendet. Feigl hat — ebenso wie Weston — Vergleichswerte nach gebräuchlichen Methoden gegeben. Luden, eingehender Feigl[1]) haben in Rücksicht auf (speziell Wielands Feststellungen) den „Mehrertrag" nach Bloor auf die Abweichungen in den isolierenden Maßnahmen geschoben; die indifferente Extraktion überführt auch „Interferenten" (Gallensäuren, Farbstoffderivate). Luden hat zahlenmäßige Befunde aus der Pathologie gegeben. Jedenfalls haben die genannten Untersucher auch Farberscheinungen beobachtet, die auf Nebenreaktionen deuten. Feigl hat versucht, bei Bloors Vorgehen den Mehrertrag so aufzufassen, daß er den angreifenderen Isolierungen z. T. entgehe. Er hat auch kombiniert, dem evtl. faßbaren Cholesterin, als solches umständlicher isoliert, z. B. nach Weston und Kent[2]), nach Csonka[3]), die Interferenten beizustellen (weiterer Umfang der Liebermann-Burchard-Probe: Oxycholesterin, Gallensäuren). Man kann aus Feigls Materialien, evtl. im Beihalt der Befunde von Luden, manches Einschlägige ersehen.

Die Arbeit von Myers und Wardell bezweckt eine analytische Ausführung der Liebermann-Burchardprobe auf Grund veränderter Isolierungstechnik. Serum wird mit Gips (1 ccm + 4 bis 5 g) verarbeitet, erhärtet, in einfacher Extraktionsapparatur kleinsten Maßstabes auf Cholesterin hin mit Chloroform extrahiert. Man filtriert, schafft ein einheitliches Vol. und stellt in bekannter Weise die Liebermann-Burchardprobe an.

Myers rechnet dem Gips eine günstige Abfangwirkung gegenüber störenden Stoffen (essentieller und reaktiver Natur) nach. Chloroform wirkt „günstig", selektiv extrahierend. Wasserfreies Arbeiten ist gefordert. Im Dubosq, der dem Hellige vorgezogen wird, benutzen die Autoren schwarze Zylinder (Klett), 15,5 cm Schichthöhe. 0,005% reine Naphtholgrün B-Lösung ist farbengleich mit 15,0 cm Schichthöhe (Kober, Dubosq) eines Ansatzes aus 0,4 mg Cholesterin (5,0 ccm Chloroform, 2,0 ccm Acedanhydrid, 0,1 ccm konz. Schwefelsäure).

Versuchsmaterialien und Ergebnisse.

I. Anwendung einiger colorimetrischer Prinzipien auf die Bestimmung von Cholesterin (und Ester) in reinen Lösungen unter Ausschluß der isolierenden Prozesse.

In der obigen Darlegung wurden einige Urteile bereits gegeben. Angaben in den älteren systematischen Studien zum Lipämiegebiet (Feigl) werden hier anzuziehen sein, desgl. wird auf die Arbeit von Fex (Seite 112ff). bezug genommen.

a) Arbeit im genauen Colorimeter mit reinsten Reagenzien unter peinlichem Ausschluß jeder möglichen Fehlerquellen[4]). Derselbe Beobachter. Zeitlich strenge Parallelität zwischen

[1]) Joh. Feigl, Biochem. Zeitschr. 1918, 1920, l. c.

[2]) P. G. Weston und G. H. Kent, Journ. of med. research 26, 531. 1912; P. G. Weston ebenda 27, 87. 1912.

[3]) F. A. Csonka, Journ. of Biolog. Chem. 24, 431. 1916.

[4]) Vgl. hierzu die a. a. O. genannte Arbeit von H. Kleinmann (1919).

Versuch und Vergleich (tunlichst einheitliche Reifung); Vergleiche und Versuche weitgehend angepaßte Mengen.

Auf 100 Bestimmungen mit Cholesterinmengen zwischen 0,1 mg und 1,0 mg ergaben sich im Ansatze nach Authenrieth - Funk folgende prozentische Fehler:

Maxima 2,5 (+); 2,0 (—), je einmal. Minima ± 0,2 und darunter 50 mal; zwischen 0,3 und 0,2 (+), zwischen 0,2 und 0,1 (—), 6 mal bzw. 5 mal, zwischen 0,2 und 0,1 (+), 4 mal, unter 0,1 (+) und 0,1 (—) 3 mal.

In gleichem Gange nach Bloor war das Bild cet. par praktisch nicht anders.

Auf 20 Bestimmungen an Cholesterinpalmitinsäureester nach Authenrieth - Funk mit Cholesterinmengen obiger Breite wurden 2,0 (+), 2,8 (—) als Maxima 1 mal bzw. 2 mal gesehen. Minimalbreite war 12 mal vertreten.

Nach Bloor veränderte sich das Bild nicht wesentlich.

Auf 20 Bestimmungen an Cholesterinoleinsäureester fallen dagegen die Zahlen weiter auseinander, auch unter obigen präzisierenden Voraussetzungen für die Technik. Der Minimalbereich erreicht nur die halbe Trefferzahl. Einmal ist 4,0 (+) beobachtet worden.

Nach Salkowskis Probe (Weston) wurden Ester bisher nicht geprüft, die Aufgabe steht noch aus.

20 Bestimmungen, sinngemäß übertragenes Volumen der obigen Mengen Cholesterin, ausgeführt nach Tschugaeff (Iscovesco) geben einen Maximalfehler von 5,5%, Minimalbereich in 9 Fällen.

Obige Technik der Liebermann-Burchardprobe in Reihenordnung nach Grigaut gibt für Cholesterin und die genannten Ester Verteilungsbilder der Fehlerquellen, welche nicht grundsätzlich abweichen, Maximum 4%; Minimalbereich zu 48% der Reihe besetzt.

Im gleichen Gange — als Reihenverfahren nach Weston (Salkowski ausgeführt — waren Maxima mit 2,7 (+) und 3,4 (—) je einmal vertreten, Minimalabweichungen (s. u.) zu 35% der Reihe zu beobachten.

Die unter a) nach strengen Voraussetzungen geordneten Versuche, jeweils den Spezialtechniken nachgebildet, gestatten folgende Beurteilung:

So hohe Fehler, wie sie bei Fex gehäuft und (einmal) bei Müller (s. o.) vorkommen, haben wir nicht gesehen. Auffallend hoch erscheinen bei uns in den Reihen die Treffer im Minimalbereich selbst und hart an diesem. Bei einigen Maximalfehlern können wir der Vermutung Raum geben, daß es nicht völlige Beherrschung der strengen Anforderungen der Versuchstechnik war, welche solche Ausschläge — sei es — schufen, — sei es — vergrößerten.

Hierhin rechnen wir die in ihrem Auswirken ja gekannten und daher methodisch streng geforderten Bedingungen der Temperaturhaltung, des



Säurezusatzes u. a. m. Wir haben jene, soweit möglich, technisch präzisiert, z. B. die Säure aus Mikrobüretten genommen u. a. m. Es wird also in einigen Fällen der Maximalfehler die Abmessung der Säure trotzdem nicht gelungen sein oder der Vorgang der Farbentwicklung durch etwa doch noch vorhandene „Unreinlichkeit" oder sonstige Störung beeinflußt worden sein.

Diese maximalen Fehler sind Tatsache. kommen in jeder Reihe immer nur vereinzelt vor und sind unter allen Kautelen, die mit äußerster Strenge beobachtet werden, nicht auszuschließen. Einzelfehler sind von früheren Untersuchern öfters zugegeben worden[1]). Sie waren dann regelmäßig bedeutend höher[2]). Sie sind — gleichgültig, welcher Höhe und in welcher Arbeitsform — unseres Erachtens nur Folgen einer unvollständigen Strenge in der Beherrschung der Techniken. Das unterläuft am leichtesten bei Tschugajew-Iscocevso, weshalb auch diese Technik sich nicht empfiehlt, es sei, daß man aus dem sehr hohen, spezifischem Farbertrage methodisch Nutzen ziehen will. In Reihenanordungen ist bei Aufrechterhaltung aller Vorsicht die Genauigkeit nicht schlechter als beim Arbeiten im Präzisionscolorimeter unter Farbentwicklung der Vergleichsansätze, soweit Liebermann-Burchard in Betracht kommt. Nachträgliche Änderungen eines in der Farbentwicklung stehenden Ansatzes stören unregelmäßig, aber zumeist erheblich, eines schon stabilisierten Ansatzes weniger auffallend. Alles trifft nur für reinste Reagenzien und Geräte zu. Man sieht aber immerhin schon aus unseren Reihen, daß unsere Erträge die Colorimetrie in reinen, genau gekannten Lösungen wesentlich günstiger darstellen, als man bisher annehmen mußte. Auch für den Fall, daß in Estern der Cholesterinbetrag reagierte, trifft das unter allen Kautelen genugsam zu. Gesättigte Fettsäuren schaffen jedoch — in reinsten Präparaten — bessere Grundlagen als die Oleate.

Wir haben also für die Erscheinungen der Liebermann-Burchardprobe in reinen Lösungen einen prinzipiellen Standpunkt gewonnen, der sie als durchaus leistungsfähig hinstellt — als jedenfalls ungleich präziser, als man bisher anzunehmen gehalten war. Wir haben das unter extremen technischen Vorsichtsmaßregeln erreicht, die wir auch bei

---

[1]) Ph. G. Müller (Journ. of Biolog. Chem. **25**, 549. 1916) hat 0,56 mg statt 0,6 mg; 1,78 statt 1,8 mg; 2,41 statt 2,4; 0,86 statt 1,08 mg gefunden. Eine Trefferverteilung der Fehler ist zwar nicht zureichend ableitbar.

[2]) Johann Fex (Biochem. Zeitschr. **104**, 112. 1920), 21 Zahlenreihen. Unter 10% Fehler (+; —) 10 mal, unter 5% (dgl.) 4 mal; zwischen 10% und 15% Fehler 5 mal; unter 20%, über 15% Fehler 6 mal. Extreme + **23,3**% Fehler und — **18**% Fehler. Minimalfehler ÷ **2,8**% bzw. 3,1%; Maximalfehler + **23,3**%. Fehler in Verlusten 10 mal; in Mehrerträgen 11 mal. Größter Durchschnitt an 10%; + und — halten sich etwa die Wage. (Siehe Tab. II.) Fex arbeitet nur nach Authenrieth-Funk.



wichtigen Arbeiten sonst kaum betätigt haben, und die von keiner Seite von der Methodik verlangt und an ihr geleistet worden sind. Wir haben uns die Frage vorzulegen, wie bei Herabstimmung aller Faktoren auf übliche versuchstechnische Genauigkeit und übliche „gute“ Reagenzien die Fehlerquellen, Fehlerbreiten, Fehlerhäufigkeit sich vergleichsweise ausnehmen. Daß man unter extremster Vorsicht die Methodik auf große Genauigkeit heben kann, ist bewiesen, sie selbst damit rehabilitiert. Es fragt sich, ob man in dem Umfange ihrer Verbreitung und Anwendung und in dem ihr zugedachten Grade einer „schnellen, handlichen“, sogar leichteren Technik, überhaupt in der Lage sein wird, so zu arbeiten, daß sie obige Fehlermöglichkeiten nach Häufigkeit und Graden nicht überschreitet.

c) Wir arbeiten mit haltbaren Standardlösungen (Authenrieth, Myers u. a.; s. o.) und sehen von der Parallelität und Mengengleichheit in der Farbentwicklung ab.

Wir bedienten uns frisch bezogener, kurvenmäßig von der Firma Hellige nach Authenrieth und Königsberger (bzw. nach Funk) durchgeeichter Keile, jedoch übertrugen wir zunächst die haltbare Flüssigkeit in ein Präzisionscolorimeter. Bei der Nacheichung waren mehrfach Fehler (in vierfachen Ansätzen bestimmt) zu beobachten, die jedoch unter 0,5% blieben. Wird mit den unter a) genannten Kautelen gearbeitet, so bleiben unvergleichbare Ausfälle weg. In solcher Anordnung steht die Benutzung des „permanenten“ Standards der Präzisionscolorimetrie (a) unwesentlich nach und hält sich mit der Reihentechnik (b) in einer Höhe. Ansätze nach Authenrieth und Funk, nach Bloor andrerseits (s. o.) bleiben auf einer Stufe. Fehlermaxima 4,0% in ganz vereinzelten Fällen, Besetzung des Minimalbereiches in rund 30% der Treffer. Auch hier ist also cet. par. über die einzelnen Extreme dasselbe zu sagen, wie unter a. Auch hier schon ist es abzulehnen, nuancenungleiche Ansätze messen zu wollen, wenn man einen wirklichen, nicht einen mehr oder minder erratenen Wert zu treffen sucht.

Im Keilcolorimeter nach Hellige unter gesicherter Nacheichung fällt dagegen unter sonst streng eingehaltenen Kautelen die Genauigkeit rasch ab. Unter Ausschluß der Extreme, welche in einer Reihe von 50 Ansätzen (a) zu 3% vorkamen und 4% (+) sowie 3,7% (—) erreichten (Präzisionscolorimeter) und welche hier 7,6% (+) bzw. 6,1% (—) betragen, gruppieren sich die Fehler im Durchschnitt um 3,5%, den Minimalbereich nur zu 8% der Treffer deckend. Die Genauigkeit fällt auf etwa die Hälfte ab, und eine Präzisionstechnik ist cet. par. im Keilinstrument nicht mehr erreichbar, auch wenn die reaktive Form strengstens gesichert war. Die Erhöhung der Breiten, Grade und Häufigkeit der Fehler ist mit dem Instrument an sich gegeben. Bei Wiederholungen wurden — für 95 Bestimmungen insgesamt verrechnet — einmal ein



Fehler von 9,5% gefunden (rund 1%), 5 mal Fehler zwischen 9% und 5% (rund 8%), 45 mal Fehler zwischen 5% und 2,5% (rund 45%) und nur rund 10% der Reihe geben Treffer in Minimalbereich. Damit ist eine Grenze der Colorimetrie — bezogen auf das Instrument von Hellige — gegeben. Kann man die strengsten Reaktionsbedingungen (a) einhalten, so leistet das Instrument Erträge der geschilderten Art — immer noch unter streng wissenschaftlichen Arbeitsbedingungen, die sich weit über die der praktischen Anwendung erheben[1]). Mit dem Reaktionsansatz im Keil zu arbeiten, bietet, da das Instrument sich über die obige Leistung nicht erheben kann (sie ist meines Erachtens von den Erfindern auch nicht erwartet worden), keine Vorzüge, weil es unter Umständen geradezu schwer ist, dann die Parallelität zu wahren. Gut durchgeeichte Keile bieten eine dem Instrument an sich angepaßte Genauigkeit, wenn nach a) gearbeitet wird.

Nun habe ich mehrfach Gelegenheit gehabt, ältere Keile zu prüfen. Dabei ergaben sich zum Teil recht achtbare Abweichungen. Das kann man dem Instrument, der Firma, den Autoren kaum zur Last legen. Wir haben auch gesehen, daß kritische Forschungen der letzten Jahre immer mehr auf das Entwicklungsprinzip zusteuerten, und daß auch betreffend Cholesterin diese Ansicht fast allein herrschend ist, wie noch jüngste Urteile (s. o. Myers) belegen. Nach den Vorbedingungen a) habe ich an 7 Keilen Abweichungen gefunden, die im Extrem nicht bei unter 10% Fehler (Einzeltreffer) stehenblieben, sondern die die Extreme in paralleler Anordnung um weitere 3—5% verschoben. Von Einzelheiten darf abgesehen werden, da nur das Prinzip zu beleuchten ist.

Da es nach obigem gelungen ist, die colorimetrischen Ansätze im Prinzip zu sichern, haben wir die störenden Faktoren zu erörtern. Wir berühren also einmal die reaktive Technik an sich. Wir gelangen aber gleichzeitig dahin, neben dieser die Einflüsse ins Auge zu fassen, welche dem zu prüfenden Cholesterin von der Isolierung her anhaften. Strenge Reaktionsbedingungen und reinstes Cholesterin geben die gewünschte Genauigkeit. Man hat also beide Gesichtspunkte zu trennen.

d) Wird in der den Vorschriften der Autoren (s. o.) nachgebildeten mittleren Präzision gearbeitet, so werden die Erträge von a, b, c nicht erreicht.

Gewiß haben manche Autoren auf Präzisierung gedrängt (s. o.), aber schon die Befunde von Fex sprechen dafür, daß das Prinzip im Extrem niemals erkannt worden ist. Nur so sind die auf gute Literaturübersicht

[1]) Fex zeigt Zahlenreihen in seiner Tab. IV mit dem Glaskeile, die cet. par. hierher gehören. Die Versuche Fexens (Tab. V), den Keil mit einem Reaktionsansatz (5 mg Cholesterin bzw. 1 mg Cholesterin auf 5,0 ccm Chloroform) zu färben, fallen bei unseren älteren Studien nach den Erörterungen der Einleitung fort. Wir sehen nach Abschluß unserer Arbeit keinen Anlaß, sie unter den extremen Bedingungen (a) nachzubilden. Fex hat Fehler gezeigt bis zu 50%.



gegründeten scharfen Urteile dieses Autors überhaupt möglich. Wir haben durch jahrelange Arbeiten die Klippen schon früher erkannt und uns stets auf Präzision bezogen (Lit.). Trotzdem beweist die Arbeit von Fex, daß prinzipielle Klärung über die „mittlere" Präzision heraus (die ja u. a. wohl auch noch den besseren und daher unverhältnismäßig kleinen Teil des breiten Kreises angewandter Untersuchungen darstellt) das nötigste Vorgehen auf diesem Gebiete ist.

Es handelt sich, kurz gesagt, weniger um die Fehlerbreiten an sich, als um die Fehlerhäufigkeit und um die Ursachen anomaler Färbungen und Versager, die sich mit reineren Befunden auch noch vermengen können. Es ist kein Wunder, daß anomale Endfärbungen bei durchgeführten Analysen zu Zweifeln lenkten, die meist viel zu leicht gewogen wurden. Den betreffenden Erscheinungen in reinen Lösungen ist nachzugehen, um mit Müllers und Fexens u. a. Zahlen zu Recht zu kommen. Die Tatsache einzelner Versager und weiterer „unbrauchbarer" Ausfälle ist ein betrübendes Charakteristicum dieser so weit verbreiteten, daher in vielen Ergebnissen zu bezweifelnden Methodik.[1]) An dieser Stelle, dem Übergange von extremer Strenge der Technik zu üblicher Präzision wird sich daher unser Vorgehen am besten einsetzen lassen.

Es wurden neue Gläser und Vorratsflaschen aus „hartem" Apparatenglase (F. Z.) sorgfältig gewaschen, mit dünnem Ammoniakwasser warm stehen gelassen (2—3 Stunden), mit Papierbrei geschüttelt, warm, dann kalt gespült und 1 Tag mit dest. Wasser nach Spülen stehengelassen. Dann wurde in üblicher Weise mit reinem Dampfe aus reinen Glasleitungen gründlich gedämpft, mit heißem Papierbrei und dest. Wasser geschüttelt und gründlichst ausgewaschen, staubfrei abtropfen gelassen und ebenso getrocknet. In einzelnen Fällen wurde mit reinstem Alkohol gespült. Die Reagensröhrchen wurden später mit dem versuchsgemäßen Ansatz aus H_2SO_4 (s. u.), Acetanhydrid (s. u.) und Chloroform (s. u.) stehengelassen, dann wurde gereinigt. Es wurde die reinste erhältliche Schwefelsäure (die auch frei von N-Oxyden war) in einer der reinen Flaschen, nachdem diese mehrfach

[1]) Häufig wurde ich in methodischer Hinsicht um Rat gefragt und habe dann im Interesse der Sache Prüfungen vorgenommen. Das Hellige - Colorimeter ist durch die handlichen, mindestens handlich scheinenden Methoden mit gewissem Rechte verbreitet. Es haben zahlreiche, methodisch nicht streng durchgebildete Untersucher sich der Vorschriften bedient. Dabei ist es ohne Verschulden der Autoren sicher zu einer Verflachung in der Handhabung und nebenher zu einer Überschätzung gekommen. Die Arbeiten mit den colorimetrischen Methoden Authenrieths haben Einfachheit an sich und sollen einem breiten Kreise dienen. Dabei ist aber Ablenkungen Tür und Tor geöffnet, weil auch eine klar und einfach gefaßte Anweisung, die von gereiften Arbeitern (z. B. Weston, 1916) anerkannt und im Prinzip bestätigt ist, Aufmerksamkeit und Kritik erfordert. Beim Cholesterin ist es speziell die Klippe des Vergleiches nuancefremder Ansätze. So haben die auf das Hellige-Colorimeter zugeschnittenen Methoden zwar zur Verbreitung chemischer Studien und zur Gewinnung mancher Befunde angeregt, aber auch verflachend gewirkt. In der Biochem. Zeitschr. 1920 wird in diffizilen Fragen über Blutharnsäure trotz der ernsten kritischen Studien von S. R. Benedict (1915) und der so schwerwiegenden Angaben von O. Folin (System 1919) nach Authenrieth gearbeitet, dessen Technik mindestens überholt sein dürfte.

mit derselben Säure stehengelassen resp. gespült war, aufbewahrt. Hierfür diente eine Kappenflasche. Sinngemäß wurde bei Acetanhydrid verfahren. Es wurde nur reinstes Präparat verwendet, dasselbe sorgsam fraktioniert oder auch ein solches aus reinen Stoffen hergestellt. Chloroform ist u. E. (s. o.) sicher oft eine weitere Quelle der Störungen[1]) und wurde mit allen zu Gebote stehenden Mitteln gereinigt und entwässert, destilliert, in brauner Kappenflasche verwahrt und alle 2 Tage frisch hergestellt.

Die Reinigung der Schwefelsäure vorzunehmen und durchzuführen, ist mißlich. Es sind wirklich nur die allerbesten ad hoc geprüften Spezialpräparate herangezogen worden. Mehrfach wurden sie durch Zugabe von reinem SO_3 auf 100% gebracht. Schwefelsäure mit leicht gelblichem oder bräunlichem Stich ist überhaupt abzulehnen. Auch reinste Säure kann im Laboratorium beim Gebrauch diese Färbung annehmen (Staub). Es ist ganz verkehrt, Schwefelsäure aus der allgemeinen Flasche zu nehmen. Man zweige hierfür einen besonders qualifizierten Bestand ab, ebenso z. B. einen für Mikro-RN-Arbeiten. Nahezu sicher halte ich Spuren von SO_2 und N-Oxyden als Faktoren, die für sich oder im Ansatz störend wirken, ebenso wie ein Wassergehalt unter 98% sich bemerkbar macht. Von Acetylchlorid des Handels[2]) ist bekannt, daß es Chloracetylchlorid enthält, das kann auf die Herstellung des Anhydrids wirken. Auch andere Begleiter, die für sich mit H_2SO_4 reagieren, kommen vor. Temperatureinstellung wurde durch Regulatoren gesichert.

Bleibt man im Vorgehen nach a), so kann man, Chloroform variierend, cet. par. bereits Anwachsen oder sogar Häufung von Störungen sehen. Während im Gange a) die Mißfarben zwar ausbleiben, jedoch einzelne abweichende Treffer auftreten, so erscheinen hier aus der Reihe fallende Extreme und reichlich Mißfarben. Ebensolches sieht man bei Einbringen weniger guter Schwefelsäure. Indes ist das Übersichtsbild nicht das von Müller eingesehene. Die Gesamtfehlerhöhe im Durchschnitt wird wohl größer, aber so ganz anomale Proben treten in mittleren Cholesterinmengen nach a) wenig auf, wohl bei den niedersten, kaum bei den höchsten. Die prozentischen Fehler bei letzteren steigen auf rund 8 bzw. auf rund 9 Je geringer der absolute Farbertrag (das reagierende Cholesterin), desto breiter und heftiger die Störung, welche in dichteren Medien überkompensiert werden kann.

Begibt man sich nun, schrittweise kombinierend, der einzelnen Präzisierungen, so kommt man, immerhin noch wortgetreu nach den üblichen, nicht zu streng gefaßten Vorschriften, arbeitend, auf Trefferbilder aus Fehlererscheinungen, welche mit den Fexschen oder Müllerschen

[1]) Joh. Feigl und H. Meyer, Biochem. Zeitschr. 1, H. 4, S. 318. 1906. Die meisten Chloroformsorten des Handels, auch D.A.B.-Proben, hinterlassen Rückstände, die sich mit dem Reagensansatz bräunen. H_2SO_4 gibt vergilbende, oft sogar bräunliche Töne. Reinstes Chloroform ist kaum haltbar. Die Zersetzung wird durch Zusätze gehemmt. Auch diese und ihre Produkte sind gegenüber der Reaktion nicht indifferent. An die Zusammenwirkung mit den Verunreinigungen der Schwefelsäure knüpfen sich gewisse besondere Bedenken, weil bei Variation letzterer Chloroformverdampfungsrückstände verschieden reagieren.

[2]) In organ.-präparat. Büchern, z. B. Hans Meyer, Analyse u. Konst.-Ermittlung, Berlin, Springer, betont nach V. Meyer und G. Goldschmiedt.



identisch werden können. Man kann also 20% bis 33% absolut anomale Proben sehen in mehr oder minder brauchbarer Umgebung. Bei Fex wäre noch nicht die Hälfte der Zahlen etwa brauchbar, daher sein Urteil, dem man auf dieser Basis beipflichten muß. Nun muß man (Lit.) zugeben, daß Fex sich am schärfsten und ungünstigsten über die Colorimetrie an sich (reine Lösungen; „Extrakte geben eher schlechtere Ausfälle") äußert, daß die Mehrzahl kritischer Untersucher ein besseres Gesamtbild entwirft. Aber ebenso sicher ist — das muß nach meinen Erfahrungen unterstrichen werden[1]) —, daß nicht zu wenige Arbeiten in der einschlägigen Literatur von Untersuchern und Arbeitsstätten stammen, die an exakte Arbeitsmöglichkeiten, wie sie Fex bewiesenermaßen zu Gebote standen, nicht heranreichten. Mithin muß es Befunde und Urteile geben, die mit 33% und 50%, vielleicht im einzelnen mit reicheren Fehlern behaftet sind, ohne als solche aufklärbar zu sein. Also wird eine Literaturübersicht in der Verwertung von Befunden sehr pessimistisch vorgehen müssen. Fex urteilt nach seinen Ergebnissen mit vollem Rechte streng abweisend. Doch muß man aus der reichen Literatur die — nicht zu knappen — wesentlich besseren Urteile mancher Methodologen mit heranziehen[2]). Diese kommen in der vergleichenden Prüfung der Methoden noch zur Geltung, auch ist betont worden, daß bereits die Prinzipien Weston (Salkowski) sowie Grigaut, Authenrieth, Bloor (Liebermann-Burchard) verknüpft mit den übrigen Einblick gestatten, und daß Versuche mit Cholesterinzugaben zu Serum hier verwertbar bleiben. Hier haben wir von den Leistungen auf seiten der quantitativen Gewinnung des Cholesterins abzusehen, dagegen dessen „Reinheit" von Begleitern ins Auge zu fassen.

Es ist nach obigem gewagt, die anomalen Proben und die Einzelextreme auf Grund eines oder der Summe einheitlicher Reagenzien erklären zu wollen, abgesehen von Fällen mit relativ geringem Cholesteringehalt: Man wird nur sagen dürfen, daß unreine Gläser (Einzelfälle), geringe Cholesterinquanten (engerer Kreis), unreine Reagenzien (Reihe mit Betonung einzelner), Meßfehler (Einzelfälle) in Konkurrenz treten können. Arbeitet man in üblicher Weise, so treten auch in reinen Lösungen, mehr noch in Extrakten, die mißfarbenen Proben auf. Sie sind den Untersuchern (s. o.) bekannt genug, zweifellos aber schon von Methodologen zu leicht gewogen worden. Vergleiche sind oft geradezu undurchführbar[3]). Große Bedeutung erlangen sie erst in Extrakten, speziell bei Bloors Technik. Wo auf der einen Seite reaktiv und technisch Extreme außerhalb der Reihe (höchste Präzision), anomale Treffer (üb-

[1]) Fußnote s. oben.

[2]) S. o. sowie in den Mitteilungen des Verf.s über Lipämie (I—VII).

[3]) Einzelne Autoren haben angeraten, trotz der bräunlichen Beimischung den (noch als durchführbar bezeichneten) Vergleich anzubahnen. Man denke an die individuelle Einstellung!



liche Genauigkeit) vorkommen können, kommen auf der andern Produkte hinzu, die aus der zu untersuchenden (Blut-) Probe stammen, bei der Isolierung gebildet sind oder diese passiert haben. Es findet also eine Bereicherung der Fehlermöglichkeiten statt, die wahllos fallen und die sich verstärken können (Hebung des anomalen Charakters, der Nichtmeßbarkeit, gleiche Anzahl), oder die sich bei gleichartig bleibender Untauglichkeit in der Reihe ausbreiten (vermehrte Anzahl).

Dennoch hat man darauf hingearbeitet, Cholesterin tunlichst rein zu isolieren, und die irgend entstandenen Quellen der Mißfärbung auszuschließen (s. o., ferner u.) oder den Gesamtextrakt vorsichtig zu verarbeiten (Bloor). Mit diesen beiden Richtlinien ist auch unserer Arbeit Weg gewiesen, der aber auch darauf ausgeht, die Gesamtextrakte auf Nichtcholesterin zu analysieren. Der Sprung von der energischen Spaltung zum schonenden Extrakt enthält noch andere reichere und entwickelbare Gedanken, als ihm von den meisten Methodologen beigelegt zu werden scheinen. Auch Weston, Myers, Fex gehen an dieser Stelle ertraglos aus.

Indem wir auf das Endurteil von Fex (Seite 115) hinweisen, sind wir gezwungen, was reine Lösungen und das Prinzip (die Prinzipien) angeht, einen ganz anderen Standpunkt einzunehmen. Unsere Zahlen geben ein anderes Bild als es Fex sah. Ob die Auffassung relativer Werte (Fex) sich in der Praxis der Colorimetrie umstreiten läßt, ist weiterhin zu entscheiden. Wir betonen, daß es möglich und immerhin gut erreichbar ist, colorimetrisch in reinen Lösungen exakt genug zu arbeiten. Wir betonen aber dabei, daß der Erfolg an strenge Voraussetzungen geknüpft ist, die, wenn schrittweise zur üblichen Genauigkeit eines laboratoriumstechnisch gut geschulten Arbeiters abgebaut, die Höhen und Häufigkeit der Fehler schnell steigen lassen, und die in der Hand weniger Geübter tatsächlich einen Charakter erlangen, der dem von Fex geschilderten noch nachsteht. Somit verlieren die Methoden im weiten Kreise angewandter klinischer Untersuchungen tatsächlich an Boden; die Ausführungen von Fex sind daher, wenn auf die richtige Stelle gelenkt, im Rechte. Wir können sogar einräumen, daß Technik, Gerät und Reagenzien eine bessere Beherrschung verlangen, als je betont worden ist.

II. Einzelne Vergleichsversuche an colorimetrischen Methoden, in reinen Lösungen durchgeführt.

a) Es wurden nach den Gesichtspunkten von a) zunächst die Liebermann-Burchardsche Probe und die von Salkowski in den Vorschriften von Grigaut bzw. von Weston als Reihenversuche einander parallel gestellt. Der Westonsche Ansatz ist in der angezogenen Literatur vom Autor selbst[1]) zuletzt (1916), auch von Henes[2]) (1913) beschrieben wor-

[1]) l. c. Journ. of Biolog. Chem. 28, 385. 1916/17.
[2]) l. c. Arch. f. klin. Med. 111, 125. 1913.



den, der von Grigaut ebenso von Henes[1]) und von Fex. Die Sonderaufgaben der einschlägigen Technik wurden sinngemäß präzisiert.[2])

b) Es wurde die Westonsche Vorschrift (IIa) mit der Liebermann-Burchardprobe im Sinne von Authenrieth-Funk präzisionscolorimetrisch verglichen.

c) Es wurden Bloors und Authenrieths Ansätze wie in b) verglichen.

d) Es wurde Authenrieths Vorschrift präzisionscolorimetrisch nach dem Entwicklungsprinzip mit dem festen vorher durchgeeichten Standard verglichen.

Es wurden Mengen verwandt, die den oben angegebenen Vorschriften, jeweils den Vergleich voll ausnutzend, entsprachen. Je 10 Analysen.

Über die Resultate läßt sich nun kurz so viel sagen, daß die unter Ia gewonnenen und dargestellten Bilder der Treffer (Extreme usw.) im einzelnen wieder herauskommen ohne wesentliche Änderung. Je nach dem wahllosen Ausfall der Parallelen fanden jedoch Kreuzungen statt. In Reihe a waren etwa 40%, in b 45%, in c sogar 52%, in d 47% Treffer dem Minimalbereich angehörig. D. h. in praxi findet man die Bilder der Einzelprüfung jeder Methode in den möglichen Permutationen wieder. Das heißt ferner, daß, abgesehen von gewissen technischen Abweichungen der Prinzipien (s. o.) die Methoden Übereinstimmungen geben, die durchaus befriedigend sind, und auf die weiterhin gebaut werden kann. Die höchste relative Unsicherheit findet man, wie vorauszusehen, da, wo die Änderungen gewichtig sind (Grigaut mit relativ hohem Cholesterin), und wo die übrigen die Minimalgehalte ihrer Technik haben. Darauf wurde oben hingewiesen. Ferner wurden die Parallelen sinngemäß gemustert mit entsprechenden Ergebnissen, die sich aus Ia erklären lassen. Eine Durchführung in ganzer Reihe wäre möglich, im strengen Sinne, wenn mehrere Untersucher, die gleichzeitig exaktest eingearbeitet wären, die entsprechenden Einzelmethoden gemacht hätten. Solche fehlten uns. Dadurch wäre die wortgetreue Handhabung in zeitlicher Hinsicht nicht voll garantiert gewesen, weshalb wir einstweilen von dieser Forderung Abstand nehmen. Die Methodik von Tschugaeff-Iscovesco ist auch hier eingesetzt worden. Das schon von anderer Seite und oben formulierte Urteil läßt eine Modifikation nicht zu[3]). Wir be-

[1]) l. c., S. 126 mit Beispiel in Durchrechnung und ferner kurz bei Fex. Henes arbeitet bei gleichem Vol. mit abgepaßtem Cholesterin, Grigaut nach dem Verdünnungsprinzip, welch letzteres zwar u. E. dem ersten nachstehen dürfte (s. o.).

[2]) Herstellung und Behandlung und Messung des Verdünnungsgemisches (Mikrobürette).

[3]) l. c. Henes (1913) S. 127ff. Originaltechnik. Urteile von Iscovesco und Defaye, sowie Stellungnahme von Henes. Zu letzterer ist zu bemerken, daß man auch der diffizilen reaktiven Technik bis zum gewissen Grade Herr werden kann. Acetylchlorid kann aus geeigneter Bürette entnommen werden. Zinkchlorid kann (mit Vorsicht) in Pastillenform gebracht werden (s. später).



tonen aber, daß die größere Farbtiefe eventuell besondere Verwendung nahelegt[1]). Als Parallelmethodik zum Liebermann - Burchard auf gleicher Basis betrachtet, ist diese Probe wohl entbehrlich; erst wenn man mehr aus ihr herausholen und sie auf Sondergebiete versetzen will, wird sich die höhere Farbtiefe bezahlt machen und Aufwendungen lohnen. Dabei wäre aber die Isolierungstechnik unter strengeren Kriterien zu beurteilen. Die Neuberg-Reuchwergersche Probe ist, so schön und typisch sie ist, cet. par. noch nicht geprüft worden.

III. Reine Lösungen von Cholesterin werden den isolierenden (spaltenden, extrahierenden) Prozessen unterworfen und nach entsprechender Aufarbeitung colorimetrisch untersucht.

Es ist nicht von der Hand zu weisen, daß die eben genannten Eingriffe — abgesehen von den Erträgen unter dem Gesichtspunkte quantitativer Analysen — Faktoren erzeugen oder verändern, welche die colorimetrischen Methoden (Farbentwicklung, Farbtiefe, Farbnuance) von den prinzipiellen Befunden ablenken. Mindestens müssen in dem verwickelten Bilde diese Stufen an reinen Substanzen geprüft werden. Die Grundlinien der Isolierungsvorgänge sind oben unter Hinweis auf die einschlägige Literatur skizziert.

a) Bei Bloors Vorschriften kommen 3 Vol. Serum oder Blut (evtl. 2 Vol.) auf rund 100 Vol. Alkohol-Äther, absol. 3 : 1. Aliquote Teile dieser Reaktive werden eingeengt. Es stehen dabei im allgemeinen 3,0 mg bis 10,0 mg „Gesamtcholesterin“ in Arbeit. Die aliquoten Teile sollen schonend eingeengt, deren Rückstände zur Isolierung des Cholesterins mit Chloroform aufgenommen werden. Verunreinigungen der Reagenzien können dabei nicht nur im Abdampfreste, sondern aus diesem im Chloroform wiedergefunden werden. Wir haben 30 Proben käuflichen absoluten Alkohols der späteren Kriegszeit und letzten Jahre untersucht und sowohl bei der fraktionierten Destillation zwecks Reinigung wie auch bei direkter Anwendung das Übergehen von Stoffen in den Chloroformauszug beobachtet, welche insofern die Colorimetrie beeinflussen, als die Treffererteilung Ia sich in ungünstigeren Breiten hält. Allerdings waren die Abweichungen beträchtlich, und nur in 7 Fällen dürfte bei mittleren Cholesterinmengen der Vorschrift von glatten Störungen der Nuancen gegenüber beiden Ansätzen gesprochen werden. In zwei Fällen stammten die Stoffe mutmaßlich aus den Korken, doch konnte Altern am Lichte in gewöhnlicher Flasche (1 Jahr) erneut störende Faktoren wachrufen. Die Abartungen von Einzelproben lagen in Farbminderung (3 Fälle mit 7% Defizit gegen blinde Versuche) oder in Erzeugung von Mißfärbungen des so umstrittenen bräunlichen Charakters. Jedenfalls

[1]) Einzelheiten seien zurückgestellt.



konnte käuflicher Alc. abs. hierin mitwirken. Alkohol kommt ferner bei Weston und Kent in Betracht.

Käuflicher Äther (auch bester Marken) enthält Stoffe, die zu Störungen und selbst zu Schäden geführt haben, wie die Literatur der organischen Arbeitsmethoden reichlich nachweist, auch im Belange farbchemischer Vorgänge bei Gegenwart starker Reaktionsmittel. Peroxyde, ungesättigte Verbindungen, Aldehyd bilden sich auch in sorgsam gereinigtem Äther neu. Meist sind diese Begleiter flüchtig, wenn auch zum Teil höhersiedend als Äther selbst. Sie können zum Teil bei der Eindunstung nach Bloor erhalten bleiben, sekundär mit den übrigen extrahierten Stoffen reagieren und auch unabhängig davon ins Chloroform übergehen. Bei 20 Proben käuflichen (D. A. B.) Äthers und 20 Proben Narkoseäthers, ferner in 20 bzw. 20 Alterungsversuchen (Licht, Zeit 2 Monate bis 1 Jahr) käuflicher gereinigter Marken wurden Prüfungen angestellt. In 12, 5, 2 bzw. 8 Proben wurden im Vergleich zu blinden Proben Abweichungen beobachtet. Sie waren atypisch, nicht einheitlich nur auf Mißfärbungen hinauslaufend, auch Vertiefungen und Bläuungen (3 mal) bietend. Jedenfalls kann Äther Störungen (nicht streng übersichtlicher Art) zweifelsfrei einschleppen. Neben obigen Versuchen mit Alkohol allein und Äther allein konnten mit dem Bloorgemisch die Einzelstörungen beider in 85% der Beobachtungen wiedergefunden und somit zwingend als „störende, mißfärbende", die Colorimetrie schädlich beeinflussende Faktoren erwiesen werden. Die Solvenzien sollen entsäuert sein.

Wenngleich anzunehmen ist, daß versierte Arbeiter auf reinste, sorgfältig fraktionierte Solvenzien sehen (wir haben seit Beginn unserer Arbeiten streng darauf gehalten, Prüfungen vorgenommen und Bloors diesbezügliche Hinweise sicherlich übertroffen, wie früher beschrieben), so ist doch nie die beobachtete Gefährdung auf seiten dieser Fehlerquelle gekennzeichnet worden. Das ist ein Grund zu unserer Annahme, daß manche Untersucher gewisse Anteile ihrer Fehlschläge in den Solvenzien der Apotheken und des Handels zu suchen haben[1]).

b) Natronlauge allein, wenn in besten oder mindestens besseren Marken verwendet, erzeugt mit Cholesterin allein (Authenrieth, Weston, Csonka, Weston-Kent kombiniert) kaum oder höchst selten farbstörende Vorgänge. Immerhin ist das Reagens sorgsam zu behandeln[2]).

Folgt die Laugenbehandlung auf Einengung alkoholischer oder ätherischer oder gemischter Extrakte (Weston und Kent, Csonka), so wird in manchen Fällen nach IIIa die Ablenkung ausgelöscht, in wenigen gesteigert. Wird bei der Laugebehandlung Konzentration und Temperatur überschritten, so ist Verlust an Cholesterin erweislich.

[1]) Aus meiner Praxis weiß ich durch Anfragen und Raterteilung unverhältnismäßig viele Fälle dieser Art zu erwähnen. (Auch Anstaltsapotheken gaben Anlässe.)

[2]) Wir bereiteten nach Bang (Mikromethoden der Blutbestandteile, Bergmann, 1916) höchstkonzentrierte Laugen, die sorgsam absitzen gelassen und verdünnt wurden.



c) **Gips** (**Myers**) entfernt farbbeeinträchtigende Faktoren der Solvenzien nach speziellen Versuchen nicht absolut. Kalkhydrat (**Weston**) und Bariumchlorid (**Csonka**) in den gegebenen Kombinationen sind von minderndem Einflusse.

Die genannten Stoffe (b, c) sind nicht in dieser Richtung maßgebend, aber sinngemäß hier zu prüfen. Man muß jedoch ins Auge fassen, daß sie mit präformierten (nativen) Produkten oder intermediär entstehenden Umsetzungen hervorrufen können.

Wie ersichtlich, komplizieren schon die einfachen Reagenzien unter Umständen den Vorgang in ganz reinen Lösungen. Es ist daher auf beste Präparate zu sehen. Solvenzien sind oft neu zu destillieren.

IV.

An nächster Stelle kämen **Versuche, die mit Cholesterinzusätzen arbeiten**. Indes hängt die Beurteilung von der Leistung der Isolierungsmethoden ab, welche natives und zugesetztes Cholesterin gleichmäßig erfassen sollen, was nicht von vornherein der Fall zu sein braucht, da ersteres in Protocholesteriden (Proteinbindung vermutlich physikalischer Art) festgelegt, aus diesen abzuspalten, und letzteres frei vorhanden ist. Für den Grundversuch (natives Cholesterin) treffen die noch später zu diskutierenden Verhältnisse zu, während der nächste (Summe) den Zusatz in einer von der Vorstufe unabhängigen Erscheinung bieten kann. Wir verweisen zunächst auf **Westons** und **Myers** Versuche (Tab. ders.) und stellen die Frage zurück.

V. Ergebnisse, mit den Gesamtmethoden gewonnen und vergleichend beurteilt.

In diese Frage an vorliegender Stelle einzutreten, ist Berechtigung vorhanden, da sich nach obigen Ergebnissen gezeigt hat, daß sich die colorimetrischen Prinzipien und Techniken letzten Endes gut beherrschen und zu parallelen Werten bringen lassen. In den einleitenden Ausführungen ist dargelegt worden, daß nur **Bloor** etwas anderes vorhat, als den übrigen Methoden vorschwebt. Letztere gehen darauf aus, Cholesterin („Gesamt" in freiem Zustande) quantitativ und rein der Colorimetrie zu unterwerfen. Abgesehen davon, was die Methoden selbst aus den übrigen Rohstoffen des Plasmas an störenden Faktoren ergänzen, und was sie eventuell aus nativen Stoffen mit sich schleppen, müssen sie in der Bestimmung gleichwertige Ergebnisse liefern. Anders nach einleitender Darlegung **Bloor**, dessen Extrakt komplex ist und daher Belastungen für die Colorimetrie enthält.

Bloor publizierte seine Arbeiten von 1914 an in weiterer Entwicklung und gab schon 1916 einen reichen Überblick, dem „Fraktionierung des

Cholesterins“ (mit Knudson) 1917 folgte[1]). Wir haben seit Beginn des Bekanntwerdens, gestützt auf vollständige Literatur und gründliche methodische Versuche das System übernommen und sind in einer längeren Folge von Untersuchungen immer wieder von dem eminenten praktischen Werte des Systems und der Brauchbarkeit der Einzelmethoden überzeugt worden. Auf unsere älteren Arbeiten (Feigl) kann daher wieder nur hingewiesen werden[2]). Vorweg sei bemerkt, daß Störungen, wie sie Weston so reichlich, und wie sie auch Müller wie Myers sahen, vorkommen können, daß man ihrer aber (s. o.) Herr werden und sie zu ganz vereinzelten Vorkommnissen machen kann. Wir haben gleich betont, daß Bloors Technik etwas anderes will, und daß man mit ihr vergleichend viel mehr herausholen kann. Danach richtete sich unser Vorgehen. a) Somit untersuchten wir typische Fälle pathologischen Bereichs quantitativ, vergleichend und dehnten solche Untersuchungen weitgehend aus. Mitgeteilt wurden bisher nur Zahlen von Extremen.

1. Ältere Befunde.

Tabelle I.

Gesamtcholesterin im Plasma nach Vergleichsanalysen.

I. Ältere Versuche bei Leberatrophie[3]).

mg Ges.-Chol. für 100 ccm.

Letale Fälle 2 und 3 (I und II Feigl und Luce 1917), Fall 5 (1917) und der geheilte Fall 4 (Feigl und Luce).

Fall-(Termin)	Gesamtcholesterin				Verteilung des Cholesterins	
	nach Authenrieth und Funk	nach Bloor	nach Gettler und Baker	nach Weston	verestert, bzw. freier Anteil in Prozent des Gesamtcholesterins nach Bloor und Knudsen	
2a	0,60	0,68	0,58	0,60	11	89
b	0,81	0,88	0,80	0,78	33	67
3a	0,48	0,56	0,40	0,47	11	89
b	0,66	0,75	0,60	0,70	50	50

[1]) W. R. Bloor, Journ. of Biolog. Chem. **25**, 577—601. 1916; vollständige Lit.-Übersicht. System. Eigene Methode dess. Ebenda **29**, 1—24. 1914 (Fett). Derselbe, ebenda **22**, 133. 1915 (Lecithin). Derselbe ebenda **24**, 227. 1916 (Ges.-Cholesterin). Derselbe (mit Knudson) ebenda **27**, 107. 1916 (Mikrodigitonintechnik, getrennte Bestimmungen von Ch. und Ch.-Ester). Derselbe (mit Knudson) ebenda **29**. 1917 (pathochemische Ergebnisse über Ch.-Verteilung auf Ch. und Ch.-Ester). Siehe dazu auch, abgesehen von der einleitend gegebenen Mitt. W. Denis, Journ. of Biolog. Chem. **29**, 93/110. 1917 (Ergebnisse mit leicht modifizierter Bloortechnik).

[2]) Joh. Feigl, Biochem. Zeitschr. **86**, 1. Jahrg. 1918. S. 5 Beschreibung des Systems und seine Beziehungen. Darin Angaben (Lit. und Mitt.) über eigene Befunde am Gesunden, bei Anstrengungen, bei Avitaminosen, bei Ödenkrankheiten, Karenz. Ferner derselbe ebenda 88, 54. 1918, spez. S. 61, das. auch ältere Lit. (Klein-Dinkin u. a.). Endlich derselbe ebenda **93**, 257 (Lipämie VI). 1919.

[3]) l. c. Biochem. Zeitschr. **86**, 16. 1918. Ferner Vergleichszahlen. Feigl, Biochem. Zeitschr. **90**, 173. 1918 (Lipämie IV, Diabetes), in Tab. Außerdem siehe ebenda Lipämie III (Cholämie und Tetanus) und Lipämie V (Alkoholismus).



Tabelle I (Fortsetzung).

Fall-Termin)	Gesamtcholesterin				Verteilung des Cholesterins	
	nach Authenrieth und Funk	nach Bloor	nach Gettler und Baker	nach Weston	verestert, bzw. freier Anteil in Prozent des Gesamtcholesterins nach Bloor und Knudsen	
4a	0,12	0,18	0,10	0,12	33	67
b	0,11	0,16	0,12	0,12	40	60
c	0,15	0,20	0,12	0,16	30	70
d	0,12	0,19	0,11	0,11	35	65
5a	0,15	0,23	0,15	0,13	31	69
b	0,17	0,26	0,18	0,18	40	60
c	0,48	0,56	0,42	0,50	20	82
d	0,88	0,96	0,90	0,82	25	75

Die Bewertung dieser älteren Zahlenreihe erfolgt an entsprechender Stelle.

2. Norm. (Neue Befunde an gesunden, guternährten Erwachsenen.)

Im Zusammenhange auch mit den einleitenden Darlegungen über Interferenten der Liebermann-Burchardprobe (Derivate von Lifschütz gewisse Gallensäurederivate, Wieland-Weil; neue Derivate von Lifschütz, 1920; ungeklärte Farbsteigerung; Nuancierung durch Interferenten) verfolgten wir zunächst folgenden Gedankengang, der sich entscheidend darauf stützte, daß Bloor ja einen komplexen, keinen spezifischen Cholesterinextrakt anstrebt und erhält.

Bloorwerte sind durchgehend höher als solche nach den anderen Methoden (Bloor, Feigl, Weston, Müller, Luden u. a.). Diese relative Erhöhung ist an pathochemischen Variationen zu prüfen und die Norm als Grundlage zu nehmen. Wir greifen hier, Einzelfeststellungen zurückstellend, deren Typisches heraus.

Tabelle II.

Gesamtcholesterin im Plasma nach Vergleichsanalysen.

II. Neue Materialien zur Norm.

Entsprechend mg Gesamt-Cholesterin für 100 ccm Plasma oder Serum[1])

	Nach Bloor	Nach Authenrieth-Funk	Nach Weston-Kent	Nach Weston	Nach Csonka
			A. Im Mittel:		
a)	200,0—220,0	110,0—125,0	120,0—130,0	115,0—128,0	120,0—128,0
b)	220,0—250,0	125,0—142,0	128,0—150,0	123,0—145,0	125,0—145,0
c)	180,0—200,0	95,0—110,0	105,0—125,0	95,0—120,0	100,0—120,0
d)	250,0—300,0	138,0—170,0	148,0—180,0	142,0—175,0	145,0—170,0

[1]) Vgl. die beschreibend blutchemischen Studien von Feigl über RN-Gebiet. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 83, VII. Mitt. 1918,; Kreatinin (Mitt. I—IV), Biochem. Zeitschr. 1917—1920; Lecithin. Biochem. Zeitschr. 1918 und Angaben über Lipämiekomplex l. c. Ferner: Feigl, Arbeiten über Marschanstrengungen, Biochem. Zeitschr. 1916, 1917, Zeitschr. f. klin. Med. 1916 und noch unveröffentlicht (S. 119—192).



Tabelle II (Fortsetzung).

	Nach Bloor	Nach Authenrieth-Funk	Nach Weston-Kent	Nach Weston	Nach Csonka
			B. Im Extrem:		
a)	200,0—220,0	105,0↔130,0	116,0↔132,0	112,0↔130,0	110,0↔130,0
b)	220,0—250,0	118,0↔144,0	125,0↔157,0	120,0↔150,0	120,0↔148,0
c)	180,0—200,0	88,0↔136,0	100,0↔122,0	91,0↔123,0	96,0↔125,0
d)	250,0—300,0	132,0↔185,0	142,0↔195,0	129,0↔190,0	139,0↔180,0

Zur Tabelle selbst ist folgendes zu bemerken. Die Rubriken a, b sind nach Bloor (Befunde von Bloor und Feigl, s. Literatur) die Mittelbereiche des Vorkommens, müssen es cet. par. bei den anderen Autoren gleichfalls sein.

Material: Gesunde und gut beobachtete Rekonvaleszenten[1]). Die Technik war eine sorgfältige (I bis III, s. oben). Anzahl der Bestimmungen: a, b je 35; c, d 12 bzw. 9. — Mitteltreffer zwischen 80% und 76% der Reihen.

B. Extremtreffer 12% bis 25% der Reihen.

Die meisten Mitteltreffer, was also in deren Bewertung von Bedeutung ist, zeigen der Reihe nach Csonka (88%), Weston-Kent (85%). Dann folgen Weston (83%) und schließlich Authenrieth-Funk (76%). In den Mittelbereichen (a, b) sind die Mitteltreffer am dichtesten vertreten, aufgelöst gegeben aus obigen Durchschnitten zu 93% bis 82%. In den Grenzbereichen des Vorkommens (c, d) fallen die Mitteltreffer auseinander und verlagern sich in die Extreme, d. h. in diesen tritt die sonst enger geschlossene Parallelität zurück.

Prozentberechnungen — Authenrieth bzw. Weston-Kent bzw. Weston bzw. Csonka gegen Bloor — der niederen Werte nach den höchsten (Bloor) sind vermutlich nicht von unmittelbarem Interesse.

An mittelbaren Ergebnissen bietet die Tab. II A) zahlenmäßige Normalbefunde für Cholesterinvorkommen (als „gesamtes Cholesterin") im Serum gesunder, erwachsener Personen mittlerer Lebensjahre. Die Auswertung erfolgt jedoch erst später, da die Geschlechter, das Alter usw., ferner auch hier nicht aufgeführte Einzeltreffer außerhalb der Schemata zu werten sind. Spätere Erklärungen beziehen sich auf die hier nach früheren summarischen Angaben detaillierte Übersicht.

B) Die Ergebnisse nach A lassen Charakteristiken der gewählten Methoden für die in A angeschnittenen Fragen zu.

C) Methodenkritische Urteile sind in der Auflösung der Tabelle implicite enthalten.

D) Dieselben ergeben — technisch bewertet — noch folgende Gesichtspunkte. Als die sichersten Verfahren — unter den Forderungen der Disposition I, II, auf reinstes Cholesterin hinzuarbeiten — haben sich

[1]) Vgl. Fußnote S. 220.

Csonka und Weston erwiesen. Auch sonst sehen wir bei diesen die konstantesten Werte. Weston und Kent geben im ganzen mehr „verteilte“ und auch sonst sowohl etwas höhere wie auch uneinheitliche Werte, was bei Sicherung der technischen Aufgaben und reaktiven Präzision im Isolierungsmodus begründet sein wird. Die Übereinstimmung, auch mit Authenrieth ist jedenfalls nicht schlecht. Einheitlich geben sie Zahlen, die gegen Bloor beträchtlich abfallen. Trotz sorgfältiger Ausführungsformen kommen „Versager“ (incommensurable Minima) in strenger Bedeutung vor bei Bloor, prozentisch für die Reihe angegeben, 9, bei Authenrieth-Funk 8, bei Weston-Kent 6, bei Weston 3 und bei Csonka 4. Wenn auch andere Reihen diese Zahlen im einzelnen verschieben können, das Prinzip ist ersichtlich und unseres Erachtens beweiskräftig, weil alle Bestimmungen im Präzisionsinstrument einheitlich gemacht wurden, und für Authenrieth sonach das Keilinstrument fortfiel. Es sei hinzugefügt, daß speziell bei Bloor für praktische Zwecke gut noch 6 Bestimmungen, bei Authenrieth noch 4 hätten gerettet werden können (cet. par. bei den übrigen), das aber das Prinzip verfolgt wurde. Nach obigem steht die einfache Hydrolysentechnik Authenrieths also den übrigen nach, während Bloor nach den gegebenen Voraussetzungen für sich beurteilt sein will. Die Tatsache der relativ hohen Werte nach Bloor stimmt mit den Urteilen anderer Methodologen überein.

Über die sonstige Beschaffenheit der Normalform obiger Reihe ist, da Anknüpfungen geboten scheinen, noch zu sagen, daß nach derzeit konsolidierten, z. B. mikrochemischen Methoden bestimmt[1]) und normal befunden wurden: Dichte, Gesamteiweiß; Albumin-Globulin (in einigen Fällen); RN mit U_r^+N, Amino-N; U_r^-; Kreatinin-Kreatin (in vielen Fällen); Ammoniak, meistens; Acetonkörper[2]) seltener; Zucker; NaCl, P-Verteilung, wenigstens teilweise oft; H-Ionenkonzentration[2]); Bicarbonat[2]). Lipämiekomplex[3]); Farbstoffe und Chromogene[4]), die normal waren, spez. hinsichtlich des Bilirubins („Spuren“, Hymans v. de Bergh, Feigl und Querner). Die Einzelgebiete sind für die vorliegende Aufgabe, der Ausdeutung des komplexen Extraktes Bloors wichtig.

In Tab. I ist ein wichtiges Gebiet angeschnitten und kurz skizziert worden. Die Tabelle enthält nun leider komplexe Verhältnisse, die in Entwicklungsstufen liegen und Cholämie zum Teil hohen Grades mit Hypercholesterinämie achtbarer Beträge verbinden. Doch sieht man in mehr als einem Falle, daß mit steigendem Cholesterin die Abstände zwischen Bloor und den spezifisch isolierenden Methoden sich herabmindern, während Mittelzahlen Übergänge enthalten. Die Tabelle wäre derzeit nur Vorarbeit und in späteren Untersuchungen scheiden

[1]) Vom Verf. in entsprechenden beschreibenden Studien (RN-Gebiet nebst Gliedern u. a.) auch pathochemisch, hier interessierend spez. das Lipämiegebiet, befolgt.

[2]) Besonderen einschlägigen Spezialfragen bei gegebenem Anlasse dienend.

[3]) System Bloors mit Einschluß der Studien von F. A. Csonka, Journ. of Biolog. Chem. 1918, 1920 beschreibend und methodisch benutzt.

[4]) Joh. Feigl und E. Querner, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1919. IX.

wir, gefördert durch Erfahrungen über Bilirubinämie bzw. Cholämie[1]) zwischen zwei Gebieten — Hypercholesterinämie in weiteren Kombinationen mit normalen Bilirubin — und in gesteigerte cholämische usw. Formen — zum Zwecke der Aufklärung dieser Zahlen.

Normalbilirubinämische Hypercholesterinämie kann mit sonstigen Faktoren gepaart sein; fast stets sind Fette und Lipoide gemeinsam gesteigert, in denen nur Phosphotid nachhinken kann.

3. *Hypercholesterinämie ohne Bilirubinämie.*

Tabelle III.

Gesamtcholesterin im Plasma nach Vergleichsanalysen.

III. Hypercholesterinämie bei Diabetes mellitus, A.

Wir bringen Zahlen aus unserer, auch von Fex übernommenen Arbeitsserie bei diabetischer Lipaemie (Lipaemie IV). Die dortige Tabelle III, Seite 208 enthält u. a. folgende Zahlen, fallend angeordnet.

Gesamtcholesterin in mg für 100,0 ccm Plasma (Serum).

Nr. (Original)	Bloor	Authenrieth-Funk	Weston (Salkowski)
11b)	1350,0	1260,0	1280,0
10	1280,0	1200,0	1160,0
8b)	1410,0	1350,0	1340,0
6	1200,0	1200,0	1180,0 (Bil.)[2])
4	1100,0	1180,0	1050,0
5	920,0	920,0	830,0 (A.-F. gestört)[2])
3a)	870,0	800,0	820,0
7	800,0	780,0	490,0 (A.-F. gestört)[2])
1b)	820,0	—	680,0[3])
Dasselbe fortgesetzt aus Tab. II, S. 206.			
8	790,0	720,0	720,0
12	740,0	700,0	700,0
14	690,0	660,0	650,0
7b)	670,0	610,0	620,0
5c)	620,0	540,0	550,0
16b)	570,0	520,0	510,0
5b)	500,0	460,0	465,0
4	510,0	420,0	440,0
3b)	420,0	380,0	370,0
3a)	410,0	340,0	350,0
1b)	340,0	290,0	300,0
16a)	390,0	300,0	300,0
1a)	310,0	220,0	230,0
Dasselbe fortgesetzt aus Tab. I, S. 202.			
25	180,0	120,0	110,0
23	280,0	200,0	200,0
7	280,0	210,0	—

1) Joh. Feigl und E. Querner, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. IX. 1919.

2) Authenrieth-Funk zerstört und geschätzt.

3) Im Original, Biochem. Zeitschr. 90, H. 3/4, S. 208. 1918; Tab. III, Lfde. Nr. Zeichen 1. Ma. b. sinnstörend 1680,0 statt richtig 680,0.



Tab. III lehrt für die aufgeführten Bestimmungsformen, daß der relative Abstand zwischen Bloor und den isolierenden Methoden, mit steigendem Cholesterin proportional sich verringert bis zu nahezu gleichbleibenden Werten hin. Meist steht Bloor mit gewissen Überschüssen, die aber gegen die Norm verschwindend sind, voran. An das Ausdeuten dieser Überschüsse knüpfen sich spätere Erörterungen. Mit fallendem Cholesterin tritt — man kann beinahe sagen abgestuft — der Abstand immer mehr hervor, bis er sich den Verhältnissen der Norm anpaßt und in deren Zahlenbildern verschwindet. Zur Ergänzung seien hypercholesterinische Lipämiebilder bei Diabetes mellitus, auch sonst noch (s. o.) vergleichend untersucht, beschrieben. In Tab. III sind alle colorimetrisch nicht eindeutigen Bloorwerte aus den Originalien ausgeschaltet.

Tabelle IV.
Gesamtcholesterin im Plasma nach Vergleichsanalysen.
IV. Hypercholesterinämie bei Diabetes mellitus, B.
mg Gesamtcholesterin in 100 ccm Plasma.

Bloor	Weston-Kent	Weston (neu)	Csonka	Authenrieth-Funk
1220,0	1170,0	1120,0	1110,0	1135,0
1050,0	940,0	930,0	940,0	940,0
1010,0	920,0	900,0	895,0	905,0
940,0	880,0	860,0	850,0	835,0
846,0	778,0	760,0	770,0	755,0
780,0	670,0	660,0	650,0	665,0
695,0	600,0	585,0	590,0	560,0
520,0	480,0	440,0	420,0	430,0
460,0	380,0	350,0	355,0	360,0
450,0	330,0	335,0	320,0	325,0
410,0	320,0	306,0	315,0	—
370,0	285,0	—	260,0	—
350,0	260,0	245,0	—	235,0
310,0	190,0	170,0	175,0	166,0
300,0	170,0	155,0	150,0	—
280,0	153,0	145,0	—	—
260,0	140,0	—	138,0	—

Über Tab. IV im Vergleich zu Tab. III ist zu sagen, daß erstere an absoluter Präzision überlegen ist und methodisch so scharf wie möglich genommen wurde, während III darin um etwas zurücksteht. Tab. IV steht im Einklang mit den Befunden der Tab. III. Beide Reihen von Ergebnissen lassen sich diskutieren. Zur Methodik ist (Literatur, s. o.) zu bemerken, daß die relativ großen Mengen unter Umständen in der Extraktionsleistung gefährdet gewesen sein konnten. Tab. IV sind in dieser Hinsicht Zahlen, die exakt genommen wurden, da nach üblich genauen Versuchen schon Anhalte da waren. Es wurden die Vorergebnisse eingestellt und nach ihnen modifiziert. Original-Bloor wurde nicht nach 3 : 100 (Vorschrift)

vielmehr 1 : 100 angesetzt, über 500,0 mg Cholesterin sogar 1 : 200. Letztere beide stimmten überein. Ebenso wurde auch in den anderen Methoden vorsichtiger isoliert und extrahiert. Es darf gesagt werden, daß beim Original-Bloor zwar nicht entscheidend, aber doch eher als bei Authenrieth, Weston (neu), Csonka Gefährdung der Erfassung eintrat. In diesem Sinne will daher unter Umständen die alte Tab. III in hohen Reihen etwas vorsichtiger beurteilt werden. Im technischen Kreise bleibend, sei gesagt, daß alle colorimetrisch nicht einwandfreien Zahlen (durch die Horizontale der Tabelle hindurch, also wo immer auftretend) ausgemerzt wurden. Bloorzahlen waren nach den Arbeiten zur Tab. IV in 8% kritisch gewesen, in 4% geradezu unbrauchbar. Technisch und zugleich systematisch wichtig sind unseres Erachtens dagegen folgende Verhältnisse. Diabetische Hypercholesterinämie existiert in verschiedenen blutpathochemischen Bildern. Man hat sie beobachtet (Literatur, Lipämie IV) mit sehr variantem „Gesamtfett" von hohen zu relativ geringen Beträgen. Sie kann mit hohem „Blutzucker" (0,8%) einhergehen, andererseits fast normalen zum Begleiter haben. Acetonkörper können gehäuft und der Norm genähert vorkommen. Es kann Hydraemie vorliegen. Alle diese Variationen sind, speziell in Tab. IV, gleich behandelt und voll vertreten mit Ausnahme jeder pathologischer Bilirubinämie und irgend beträchtlicher Xanthose (Beumer, Bürger, 1919). Es darf daher, ohne tiefere Bedenken, gesagt werden, daß genannte Stoffe keine größere Rolle im Liebermann-Burchard spielen.

Immerhin sind diese Hypercholesterinämiefälle blutchemisch komplex geartet, so daß nach anderen Umschau zu halten war (künstlicher Cholesterinzusatz, der auch methodisch bedeutungsvoll ist; Weston, Myers; cholämische Hypercholesterinämie; Verdauungslipämie; Hypercholesterinämie bei Nierenkrankheiten, Stepp). Die an dieser Stelle geforderten Aufgaben folgen weiter unten.

An Ergebnissen ist zu nennen: A. daß diabetische Cholesterinzahlen gewonnen wurden, daß B. im Methodenkreise Vergleiche angebahnt und erweitert wurden, C. daß die Leistungen der Methoden gleichwertig gemacht, sie bezüglich den extremen Verhältnissen ohne große Kunstgriffe angepaßt werden können, und daß die Methoden sich innerhalb gewisser Grenzen technisch verschieden ausweisen, D. daß mit steigendem Cholesterin die Werte der komplexisolierenden und rein isolierenden Methoden sich nähern. E. daß technisch-colorimetrische Störungen unter den blutpathochemischen Vorbedingungen nach Art und Häufigkeit von der Norm wenig abweichen.

Bei den erhöhten „Gesamt"-Cholesterinzahlen nähern sich Werte nach Bloor denen nach den anderen Autoren. Nehmen wir für die beschreibend-chemisch eingeordneten Normalfälle den Abstand — ohne Feinheiten im Mittel zu 70,0 bis 100,0 mg „Cholesterin" an, so bleibt



dieser Abstand unter den zu IV gegebenen Ergänzungen im großen ganzen erhalten, soweit hier geurteilt werden darf.

Leichte Gelegenheiten zum Beweise waren gegeben mit dem Zusatz von Zucker, Aceton, Salzen, Neutralfett zu Plasma (s. auch unten). Dasselbe behielt — Gesamtcholesterin zwischen 200,0 mg und 300,0 mg (Bloor) mit Zucker bis 0,5%, Aceton bis zu 0,01% usw. im Arbeitsgange nach Bloor, Weston, Csonka, seine nativen Werte durchaus bei. Doch sind gehäufte Zusätze technisch aus zwei Gründen — „Bräunung bei nicht vorsichtigem Eindampfen und damit Entwertung der Analyse (Bloor, Feigl, Weston) und Festhalten des Ch. beim Aufnehmen mit Chloroform — immerhin, ob artifiziell, ob nativ, mögliche Anlässe zu Fehlern.

Bang hat in seiner letzten Lebensarbeit, den Lipämiestudien, bewiesen, daß Nahrungslipämie und Hypercholesterinämie nicht immer zusammengehen, daß man aber experimentell solche Bilder schaffen kann[1]). Wir ahmten einen seiner Versuche[2]), diesen zugleich bestätigend, nach und fanden das „Gesamtfett" im Plasma zu einer Frist verfünffacht, Cholesterin auf das 2fache gehoben bei sonst unwesentlichen Befunden (s. o.). Blutzucker leicht erhöht (+ 15%). In diesem Falle — 3 Analysen, parallel nach Tab. IV — wurde der Befund typisch für obige Reihe und ihre Ausdeutung erhoben.

4. Hypercholesterinämie kompliziert durch Bilirubin (Cholämie).

Die nächsten Aufgaben leiteten sich aus den Befunden der Tab. I her[3]). Es gibt Fälle von sogen. katarrhalischem Ikterus[4]), die schon sehr starke Bilirubinämie (noch vor erkennbarem Hautikterus, Feigl und Querner) in ganz kurzfristigem Anfluten bei noch nahezu oder tatsächlich normalem Cholesterin zeigen (Tab. V). Solche Entwicklungsphasen und die nächste Stufe — gut einwöchige schwerste Cholämie mit desgl. Hautikterus und leicht normalem Cholesterin (Tab. VI) — sind zu fassen und chemisch zu beschreiben. Übrigens bekommt man ferner nach obigen Verkettungen (Ikterus erst nach Bilirubinämie), besonders in chronischen Leberkrankheiten Kombinationen zu Gesicht, die Cholesterin, Bilirubin, Ikterus (dieser eventuell abklingend) zugleich erhöht zeigen (Tab. VI). Man kann auch solche Stufen festhalten, in denen Bilirubin absinkt und Cholesterin erhöht bleibt. Interessant sind obige, oft hoch hyperlipämischen und stark hypercholesterinämischen Fälle durch den Zustand der Maskierung des Fettes und der Lipämie. Er kann ungezwungen nur mit Gallensäuren im weitesten Sinne erklärt werden[5]). Unsere langfristigen und gesichteten Materialien lassen uns folgende, als richtig vorausgesetzte Punkte in genügender Anzahl herausgreifen, die wir hier schon schematisieren dürfen.

---

[1]) J. Bang, Biochem. Zeitschr. 1918, s. auch bei Joh. Fex l. c.

[2]) Hier nur kurz beschrieben.

[3]) S. dazu Feigl und Querner l. c.

[4]) Diesbezügliche Ansichten und Befunde von J. Bang in der Kritik und Beleuchtung von Joh. Feigl, der sich auf seine älteren Studien (Lipämie III, Cholämie) l. c. stützt. Biochem. Zeitschr. 1920.

[5]) l. c. [4]) sowie Lipämie VI.



Tabelle V.

Gesamtcholesterin im Plasma nach Vergleichsanalysen.

V. Katarrhalischer Ikterus im ersten Anfangsstadium.

mg Gesamtcholesterin; („Gesamtfett"); in 100 ccm Plasma (Serum).

Lfd. Nr.	Ikterus	Bilirubin	Gesamt-fett	Gesamtcholesterin				
				Bloor	Authenrieth-Funk	Weston-Kent	Weston (neu)	Csonka
1	mäßig	+++	0,92	318,0	160,0	172,0	163,0	**159,0**
2	,,	+++	0,85	279,5	145,0	153,0	142,0	**143,0**
3	,,	++	0,71	224,2	115,0	121,0	118,0	**115,0**
4	erheblich	+++	0,58	263,0	121,0	119,5	117,5	**116,0**
5	Spur	+++	0,66	200,2	99,5	102,0	101,0	**98,2**
6	licht	++	0,62	206,0	110,0	112,0	108,0	**106,6**
7	fast 0	+++	0,70	269,0	132,0	140,0	135,0	**130,0**

Bem.: Ikterus ist erst spurweise herausgebildet bzw. besteht seit 1 Tag in der angegebenen Stärke bzw. längstens 3 Tage (1 mal).

Bilirubin in den Graden nach Feigl und Querner l. c. Außer +++ gibt es sehr selten noch die Stufe max. Die Fälle enthielten typisches „Stauungsbilirubin".

Gesamtfett („Total ether soluble" nach Bloor) oberste Norm (nüchtern) 0,85 g (s. auch Feigl), N 2 ein Grenzwert. N 6 leicht erhöht.

Die sieben Zahlenreihen der Tab. V sind kolorimetrisch einwandfreie Parallelen. Cholesterin ist, abgesehen etwa von N 1 (Grenzfall), überall normal. Die Abstände zwischen Bloor und den „rein isolierenden" Techniken können, soweit Materialien in den Beziehungen der Norm

Tabelle VI.

Gesamtcholesterin im Plasma nach Vergleichsanalysen.

VI. Katarrhalischer Ikterus, einige Zeit bestehend.

mg Gesamtcholesterin; („Gesamtfett"); in 100 ccm Plasma (Serum).

Lfd. Nr.	Ikterus	Bilirubin (Cholämie)	Gesamtcholesterin				
			Bloor	Authenrieth-Funk	Weston-Kent	Weston (neu)	Csonka
1		++	362,5	—	189,0	175,0	**176,0**
2		++	422,0	198,0	212,2	—	—
3		+++	345,3	167,0	178,0	169,0	**167,2**
4	durchweg	+++	287,0	149,0	146,0	141,2	**140,0**
5	stark	+++	456,2	220,0	216,2	—	**206,0**
6	bis	+++	502,0	395,2	409,5	397,5	**394,2**
7	sehr stark	+++	295,0	140,0	138,0	132,2	**131,8**
8		+++	368,0	155,0	—	—	**150,5**
9		maxim.	485,2	214,0	221,0	209,0	**207,0**
10		maxim.	306,0	146,0	152,0	147,0	**145,2**

Bem.: S. Tab. V. Gesamtfett in der Reihe der laufenden Nr. 0,92; 0,97; 1,41; 1,27; 2,28; 5,31[1]); 2,17; 4,31; 3,32; 8,82[1]).

[1]) Nicht vollständig maskiert.

vorliegen, wohl fast ausnahmslos für vergrößert gelten, so daß der Schluß gerechtfertigt ist, daß blutpathochemische Bilder vorliegend charakterisierter Art vom Bilirubin aus Abweichungen auf das Cholesterin übertragen. Besser wäre, von den bereits übergetretenen Gallenprodukten zu reden, die nach Bang schrittweise durch Entmischung der Galle auf den Wegen verschiedener Permeabilität getrennt erscheinen können. Cholesterin ist — abgesehen von 1 — wenigstens nicht als erhöht anzusehen.

Tab. VI bietet dasselbe Bild wie Tab. V. Die sichersten Zahlen sind Weston (neu) und Csonka, Authenrieth tritt technisch (Beifärbungen) etwas zurück, wie auch manche Abweichungen zeigen. Im übrigen ist hier bei maximaler Bilirubinämie (Cholämie VII, Maskierung!) der relative Abstand Bloors gegen die übrigen markant genug gegeben. Bilirubin ist hier rein von „Stauungstyp".

Tabelle VII.

Gesamtcholesterin im Plasma nach Vergleichsanalysen.

VII. Chronische und subchronische Zustände mit maskierter Lipämie und Cholämie[1]).

mg Gesamtcholesterin; („Gesamtfett"); in 100 ccm Serum.

Lfd. Nr.	Ikterus	Bilirubin	Gesamtfett[2])	Gesamtcholesterin				
				Bloor	Authenrieth-Funk	Weston-Kent	Weston (neu)	Csonka
1	stark,	++	5,28	682,0	—	538,0	531,5	529,0
2	seit län-	++	3,82	567,0	470,0	472,0	470,0	468,0
3	gerer oder	+++	6,67	789,0	656,0	682,0	676,8	675,0
4	langer	+++	8,92	993,0	833,0	872,0	862,0	857,2
5	Zeit	max.	7,53	1045,0	939,0	931,5	927,2	925,8

Obige Tabelle, zu der noch andere Zahlen hinzukommen, zeigt, daß Weston (neu) und Csonka die konstantesten, untereinander am besten stimmenden Zahlen geben, und daß Authenrieth - Funk auch hier offenbar nicht so sichere Anhalte bietet. Im übrigen sind, wie in den vorstehenden Tabellen über cholämische Zustände, auch hier Verhältnisse ersichtlich, in denen der relative Abstand Bloors sich ausprägt. Von einer Proportionalität oder gar Konstanz des Überschusses ist — auch nach den übrigen nicht aufgeführten Zahlen — nicht die Rede Es müssen also zwischen den geschilderten Stufen stauungsbilirubinämischer Fälle Differenzen bestehen, die in den Werten für Bilirubin selbst nicht eingeschlossen liegen können. Es ist an die Cholate zu denken (Cholämie), die aus der Maskierung geschlossen werden dürfen. Bilirubin und Cholate können in wechselnden Beziehungen vorliegen, auch beim Eintreten oder

[1]) Pathologische Angaben u. E. an dieser Stelle irrelevant.

[2]) Stets klar maskiert.



der stufenweisen Erzeugung ikterischer Zustände von der Gallenblase oder Leber her einander folgen. Die obigen Bloorzahlen waren frei von Störungen in der Colorimetrie. Doch kann — abgesehen von obigen Ausdeutungsversuchen — betont werden, daß auch bei den cholämischen Komplikationen unter steigenden Gesamtcholesterinwerten sich die Methoden nähern, wobei also zum Teil der relative Fehler geringer wird. Es gibt in den Fällen der Gruppe VII auch solche, die noch Ikterus und pathologische Bilirubinämie (Cholämie) zeigen, dabei aber den relativen Abstand (Beitrag zur Liebermann-Burchardprobe durch Gallenstoffe schlechthin) verringern, so daß die diabetischen Cholesterinämievergleiche sich hier ähneln. Es würde ein nötiges Glied der Beweisführung sein (was schon Feigl und Querner betonten), Gallensäuren nachzuweisen. In den gegebenen Arbeitsverhältnissen sind wir mit Anläufen nicht zum Ziele gekommen; da es ja nicht die primären Gallensäuren sein müssen, welche wirklich nach Liebermann-Burchard reagieren, da außerdem der Farbstoff mit in Rechnung zu ziehen ist, und da wir an eine gesicherte Beteiligung der Gallensäuren in den Seren sonst zu glauben berechtigt sind, dürfte die Frage vorderhand zurückgestellt werden.

Es gibt Fälle, in denen erweislich ist, daß nach abgelaufenem Ikterus und bei fast verschwundener Bilirubinämie (Cholämie) Gesamtfett gesunken und Cholesterin noch in relativ hohen Werten vorhanden ist. In solchen, auch früher beobachteten Stadien stellen sich Verhältnisse der Norm oder diabetischer Cholesterinämiebilder her. Wir können — im Zusammenhang mit den Tab. V, VI, VII und im Vergleich zu den angezogenen Bildern — das dartun für Gesamtcholesterinwerte (8 Fälle) von 488,0 mg bis 722,0 mg (Bloor).

Die meisten ikterisch-cholämischen Bilder sind aber nebenher blutpathochemisch abgeartet (vgl. Lipämie III, loc. cit.): Zucker, RN-Stoffe u. a.

Ikterische bzw. cholämische Seren nehmen in der Cholesterinbestimmung nach Bloor vergleichsweise eine Sonderstellung ein. Die Ursachen der erhöhten Werte sind komplexer Natur.

5. *Hypocholesterinämie.*

In den methodischen Vergleichsanalysen haben wir bisher folgende Verhältnisse eingehend beschrieben: Norm, Hypercholesterinämie allgemeinen und hyperlipämischen (speziell diabetischen) Charakters, Hypercholesterinämie (verschiedener Typen) cholämischen (stauungsbilirubinämischen) Charakters, normale Cholesterinämie kompliziert mit hochgradigem Ikterus und Bilirubinämie (Cholämie). Gründe, die Idee der Bloorisolierung sachlich und technisch gegenüber den Reinisolierungen anzufechten, haben wir nicht zwangsweise anzuerkennen. Sie greift aber über den Kreis des Cholesterins unter Umständen beträchtlich



hinaus und muß daher unter die von uns eingangs betonten Gesichtspunkte gestellt werden. Meistens werden die Abweichungen mit steigendem Gesamtcholesterin (relativ) geringer, so daß sich in der Mehrzahl die Befunde nach den Analysen beider Richtungen nähern.

Wir haben gesehen, daß die Bloorwerte in der Norm beträchtlich höher sind als die „reinisolierten" Befunde. Unter den Anschauungen des Teiles I dürfen wir Bloorzahlen zunächst einmal als Cholesterin selbst diskutieren. Dort liegt der Bereich zwischen 200,0 mg und 300,0 mg (Mitte 240,0 mg bis 250,0 mg) für 100,0 ccm Plasma gesunder, gut ernährter Erwachsener. Die Spannung ist relativ, wenn überhaupt, auch nicht wesentlich größer, als sie in den Werten der Reinisolierung gefunden wird.

Da nun einem normalen Gesamtcholesterin ein mehrdeutiger Zuwachs entstehen kann (unkontrollierbarer Farbzuschlag, Bilirubin, Cholate in Derivaten, Derivate des Cholesterins von Lifschütz, Oxydate und Polyoxydate), der für einzelne pathochemische Bilder demonstrierbar ist, so ist hierdurch die Frage der Hypocholesterinämie in eine kritische Stellung gerückt. Die Hypocholesterinämie kann absolut sein (Ch. unter die Norm sinken bei sonst noch normalem Lipämiekomplex), sie kann relativ sein durch deutlichen Abfall gegen die übrigen Konstanten und durch Zurücktreten gegen die Interferenten der Liebermann-Burchardprobe.

In gewissen Stadien der Kriegsunterernährung haben wir bei jämmerlich herabgekommene Individuen (ohne Ödem) als Ausdruck langer Inanition Neutralfett, selbst Lecithin (das sonst relativ konstanteste Glied des Lipämiekomplexes), Gesamtcholesterin und dessen Esteranteil belanglich absinken sehen. Letzteres konnte auf $^2/_3$—$^3/_4$ des Fußpunktes der allgemeinen Norm fallen. Gewisse weitere Störungen der Blutzusammensetzung machten strenge Befunde nötig. Solche konnten bei Hypocholesterinämie streng nur nach Weston (neu), Csonka und durch Digitonin erzielt werden. Auch Authenrieth befriedigte nicht immer, wozu noch gehäufte Störungen kamen. Bloorwerte waren in manchen Beispielen verschleiert, in einigen immerhin, bei guter Kenntnis sonstiger Leistungen der Methode an sich, ev. verwendbar. Die Schwierigkeit in der Erklärung solcher Hypocholesterinämie lag meistens nur in der bloßen Abgrenzung gegen die Norm. Eben das zwang aber doch zur Gewinnung von Zahlen, die frei von Interferenten sein, also cet. par. möglichst Cholesterin selbst enthalten sollten.

Nach Csonka und Weston (neu) kamen Werte von 50,0 mg bis 75,0 mg häufig in 100,0 ccm Plasma vor.

Ungünstiger liegen nun solche Fälle, in denen gesenktes „Gesamtcholesterin" im Milieu mit größeren Mengen echter Interferenten zusammentrifft. Das sind z. B. jene hämolytischen Zustände (h. Icterus), die anhepatisches Bilirubin im Serum enthalten, und die in gewissen Phasen gerade als Hypocholesterinämie, oft unweit des Fußpunktes der Norm, und zudem kompliziert durch hohe Esterquote und erhöhte Befunde über Gesamtfett, zu charakterisieren sind. Dabei wirkt der (nicht



analysierbare) Zuschuß zum Grade der grünen Liebermann-Burchard-Phase verwischend. Tatsache ist denn auch, daß manche Fälle und Stadien aus dieser Reihe, ohne typisch zu sein, mit den Kenntnissen aus Tab. V charakterisiert und verglichen werden können. Man findet den Abstand zwischen Bloor einerseits, Weston und Csonka andererseits in gewissem losen Zusammenhange mit den Bilirubinämiegraden über die Norm heraus erhöht und tut gut, sich für strittige Fälle an die Vergleichsuntersuchung zu halten.

Angesichts der Tatsache, daß Gallensäuren mikrochemisch für uns nicht genügend genau bestimmbar waren, ist auch diese Kombination (die ja in dem Erscheinungskomplex der anhepatischen Bilirubinämie von höchstem Werte sein darf) nicht weiter analysierbar. Von der Aufführung geeigneter Zahlenreihen möchten wir, da es sich um anderen Orts diskutierte methodische Argumente handelt, absehen.

6. Cholesterin in farbstoff- bzw. chromogenreichen Seren.

Solche stellen Aufgaben, die zum Teil von den Erörterungen über Analysen im Vollblute aus zugänglich sind, aber meistens besondere Aufmerksamkeit erfordern. Am ungünstigsten stellt sich die Arbeitsweise nach Bloor. Indican, Lutein, Urobilinogen („Urobilin“) sind die Haupttypen der ernsthaften Störungen. Liegen solche vor, so bedient man sich a priori besser der wirksam isolierenden Methoden. Auch Authenrieth befriedigt dann weniger. Hämatin und Porphyrine verhalten sich etwas anders. Ersteres, in gewissen Kreisen mit anhepatischem Bilirubin und Hypocholesterinämie vergesellschaftet, kann, wofern nicht aufmerksam gearbeitet wird, Bloorzahlen schwer schädigen. Wirkliche Bedenken gelten nur für größere Beträge an Chromogenen usw., Grenzbefunde an Cholesterin oder für geringere Beträge bei der Anforderung genauester Befunde. Steht Cholesterin entschieden über der Norm, so gleichen sich diese Interferenzen ab. Ihre Wirkung ist meist nur als technische Störung aufzufassen — Beeinträchtigung der Farbnuance und ihrer Vergleichbarkeit.

Zu obigen Vergleichsuntersuchungen an colorimetrischen Verfahren müssen Nachträge gemacht werden; es fehlt uns zur Zeit noch an genügendem Material. Am wenigsten einfach scheint uns ein Urteil über die Methodik an Gettler und Baker, welche schnellanalytischen Ansprüchen an sich wohl gerecht werden dürfte, von Weston genügend genau befunden wurde (an einigen wenigen Beispielen), aber in der Hand der Autoren selbst offensichtlich abfallende Werte gab. Myers und Wardell haben eine andere Extraktionstechnik beschrieben, deren Voraussetzungen geschildert wurden. Der Kernpunkt liegt in dem Anspruche, daß die Vorbehandlung einen Teil der Interferenten auszumerzen vermöge. Auch hierfür ist unser Vergleichsmaterial derzeit noch nicht



vielseitig genug, wennschon wir uns gewissen Vorzügen dieser Art schon jetzt nicht zu verschließen vermögen.

Authenrieth und Funk arbeiten mit dem Keilinstrument. Wir haben uns aus vergleichenden Anlässen auf die Präzisionskolorimetrie mit dem Entwicklungsprinzip bezogen. Parallel im Keil mit Dauerlösung bewirkte Bestimmungen standen jenen an Konstanz und Einheitlichkeit nach.

VI. Charakterisierung und Bewertung der maßgebenden Prinzipien in systematischer und technischer Hinsicht.

Wir haben gesehen, daß ein Kreis von Methoden mehr oder minder streng auf „Reincholesterinlösungen" für die Colorimetrie hinarbeitet und je nach der Wirksamkeit der Maßnahmen verschiedene Erträge in diesem Sinne erzielt. Demgegenüber geht die Bloorsche Technik auf den Gesamtextrakt aus, dessen Voraussetzungen beschrieben wurden. Im Abschnitt V haben wir dargetan, wie sich aus der Gegenüberstellung Unterschiede herleiten. Die Darlegung konzentriert sich, bevor über das Prinzip befunden werden kann, auf technische Verhältnisse. Bloors System der Analyse des Lipämiekomplexes ist — meist ist die Cholesterinbestimmung herausgegriffen worden — in Amerika mehrfach angewandt worden. In Deutschland hat nur Feigl ergiebig an und nach ihm gearbeitet. Die Cholesterinmethodik steht auffällig im Vordergrunde. ist modifiziert worden (Denis), hat zu verschiedenen Studien gedient und wurde in methodenkritische Vergleiche verwickelt (s. o.). Widersprüche und Einwürfe sind reicher gefallen, als Arbeitserträge im Interesse der Methode, von der wir sagten, daß sie einen besonderen Gedanken verfolgt. Die sachliche Beschreibung darf an dieser Stelle meines Erachtens entbehrt werden (Literatur).

Was nun die technischen Verhältnisse der Bloorschen Isolierung angeht, so mögen die einleitend vorgebrachten Klagen vorangestellt werden. Sie laufen darauf hinaus, daß man unverhältnismäßig viel „Versager" erhalte. Diese „Versager" sind aber auch bei Authenrieth gesehen worden. Sie verschwinden (Weston) in den Methoden, welche der „Reinisolierung" am nächsten kommen. Csonka schaltete die fraglichen Stoffe durch den Barytzusatz, Weston durch die Zwischenfällung aus. Weston bezweifelt die Resultate (Tabelle oben) Bloors durch Zusatzversuche sowohl in der Isolierung wie in der Bestimmung, auch beide Stadien wechselseitig mit anderen Formen kombinierend. Weston will unter 80 Bestimmungen keinmal eine tatsächlich reine Grünfärbung unter den Händen gehabt haben, Müller hat mehrfach Bedenken gesehen, Myers ebenfalls gelegentlich Hinderungen gefunden (s. o.). Diesen Urteilen mögen hier zunächst obige Befunde und ihre Beschreibung entgegengestellt werden. Bloor verlangt sehr vorsichtiges



Einengen der Extrakte. Müller hat auch bei diesem nicht durchgängig Erfolge gesehen.

Auch in diesem Punkte sind wir in der Lage, Günstigeres zu sagen.

Zur Technik maßgebend ist schon die erste Stufe. Blut bzw. Plasma muß wirklich langsam und tropfenweise, oft unterbrochen unter stetem eifrigen Schütteln in das wenig unter dem Siedepunkt stehende Gemisch eingebracht werden. Tropfenfolgen sind zu vermeiden; stets ist wieder anzuwärmen. Nach dem völligen Einbringen wird immer wieder geschüttelt und eingesenkt — dafür sind 5 Minuten zuzubilligen. Man kann hier durch einige (6—8) Glasperlen (etwas über Hirsekorngröße), deren Vol. im Gefäß ja zu ermitteln ist, schon gewisse Förderung erreichen. Auf keinen Fall darf die Fällung backen. Richtig gehandhabt, bleibt sie zunächst locker und kleinflockig. Man schüttelt nach dem letzten Einsenken nochmals, läßt abkühlen, füllt auf und muß dann erneut (bereits Temperatur des Sd.-Punkts) gründlich mischen. Von da ab kann man Ansätze, gut verschlossen, wochenlang stehenlassen. Das Reagens wurde beschrieben und charakterisiert. Die entnommene Menge wird in kleiner halbkugeliger Schale sehr vorsichtig eingeengt, da sonst u. U. Bräunung eintritt, deren Produkte in das Chloroform übergehen können. Bequem ist ein geräumiger Glockenexsiccator mit Etagengestell. Er kann (Nähe der Dampfheizung, Brutschrank) gern 25° C haben. Man setzt in ihn einige Schalen mit Paraffinmischung (vgl. Organ-präparative Handbücher „Paraffinexsiccator"); in ihm dünstet man den letzten Teil der Extrakte in vac. (langsam, Spritzgefahr) ab. Man kann Flügelventilatoren verwenden. Das gaben wir auf (Staubgefahr. Vgl. Versager der L.-B. durch „Unreinlichkeit" der Gläser!). Die Extrakte enthalten Wasserspuren durch die erste Extraktion. Sie seien gründlich trocken (Exsiccator), ehe mit Chloroform aufgenommen wird. Gebräunte Rückstände (die farblos sein würden bei Abwesenheit von Chromogen!) sind meist aussichtslos. Die Aufnahme mit Chloroform kann zu Fehlern führen, wenn nicht sorgsam gearbeitet wird, da der meist lack- oder fettartige Trockenrückstand u. U. Cholesterin zähe festhält. Mit großer Vorsicht beachte man, daß der Extrakt blank, staubrein und frei von Flittern (aus der Schale) gehalten werde. In diesen Maßnahmen liegen schon viele Anlässe zu kleinen, sich summierenden Fehlern. Sie lassen sich bis auf einzelne „Unfälle" ausmerzen. Der Charakter der Reagentien ist beschrieben; sie seien wasserfrei und entsäuert (!). Sie nehmen — je nach Ansatz — ca. 1—3% Wasser auf. Dadurch verschlechtert sich die lösende Kraft. Zahlreiche Versuche, die Solventien zu entwässern, wurden gemacht, aber bisher ohne durchschlagenden Erfolg. Die notwendige Koagulation und Sprengung der Protocholesteride usw. läßt sich erreichen. In richtig ausgeführten Versuchen ist der Rückstand praktisch frei von Ch., auch bei variiertem Gehalte, wenn der Ansatz modifiziert wird. Rückstandsprüfungen haben bei richtiger Handhabung stets nur Spuren Ch. ergeben beim Auskochen, Trocknen, Heißextrahieren (fortlaufend). Selten trat ein Verlust bis zu 1% der gesuchten Menge ein. Bei mangelnder Handhabung treten unverhältnismäßig schnell gewichtige Defizits ein. An Hand dieses Vorgehens hat man beste Gelegenheit zur Einübung in die anfangs schwierige Arbeitsweise. Wir haben mehrfach restliche Filtrate in größeren Mengen von Blooransätzen schonend (in vac.) eingeengt und die Rückstände fraktioniert (Fett, Lipoide) und schrittweise analysiert. Auf 100,0 ccm Serum: Norm bis zu 12,0 mg Zucker (10% des Gehalts); NaCl Gp.; U_r^+ voller Betrag; Aminosäuren (ca. 5% des Gehalts); Spuren Bilirubin. Diabetes: bis zu 50,0 mg Zucker; Acetonkörper fast der ganzen Menge entsprechend. Azotämie: Massen von U_r^+; reichlich andere RN-Stoffe; Indican und P_2O_2-Spuren. Cholämie: Reichlich Bilirubin; Cholate deutlich nachweisbar; Sonstiges: Spuren Ht. Ht.porph.;



reichlich Urobilinkörper; mäßig Indican; manche Arzneistoffe; Phenole; die genannten Stoffe sind eingebettet in die vollen Beträge Fett und Lipoid. Aus dem Gemenge ist Ch. herauszuholen. Möglichste Trocknung ist die beste Lösung.

Im Chloroformextrakt (größere Restmengen) konnten für 100,0 ccm Serum gefunden werden: Bilirubin; Cholate (Spuren); Urobilinkörper; Ur-(Spuren); Zucker (Spuren).

Diese Befunde geben ein Bild von der Verwickeltheit der Extrakte und von den möglichen Anlässen zur Verfärbung beim Trocknen. Wir versuchten, den Wassergehalt der Ansätze zu beseitigen, dadurch, daß nach vollendetem Schütteln vor dem Auffüllen Na_2SO_4 oder $MgSO_4$, $BaCl_2$, Cu_2SO_4 (geringe Mengen, staubfein) eingetragen wurden. Wirkliche Vorteile haben wir nicht gesehen, da Gefahr für Extraktion entstehen kann. Später haben wir versucht, den quantitativen Rohextrakt nach dem Einengen zu läutern. Das gelingt bis zum gewissen Grade ohne Verseifung, durch $BaCl_2$ und wenig Alkali (differentielle Verseifung, Bang). Eintrocknen und Aufnehmen mit Chloroform. Dabei kommt man aber wieder auf Weston und Kent hinaus, ohne deren Vorteile zu genießen. Übrigens sahen wir bei dieser Gelegenheit, daß auch die Überlastung des Extrakts mit Fett indirekt auf die L.-B. einen ablenkenden Einfluß haben kann (Lösung). Diese sekundären Maßnahmen bringen aber Unsicherheit in den ursprünglichen Gedankengang, weshalb sie, wenn sich nicht noch wirkliche Vorteile herausstellen sollten (die bei Sonderanlässen, z. B. Bilirubin und Cholaten, ja erwünscht wären) nicht weiter verfolgt werden sollen. Eher kann das Myerssche Prinzip, bei entsprechender Durchprüfung, modifiziert, dem Grundgedanken Bloors dienstbar gemacht werden.

Es wurden dann in reinen Cholesterinansätzen L.-B.-Proben angesetzt mit Spuren Glucose, U_r^+, Glycin, Bilirubin, Aceton. Mengen, wie sie im Gange denkbar sind, brachten die colorimetrischen Ablenkungen, „Bräunung" kaum hervor. Gewisse größere Beträge Glucose, Glycerin, Aceton u. a. bringen jedoch die kritischen Erscheinungen mit sich. Niedere Aldehyde (daher aldehydliefernde Stoffe beim Zerfall) sowie das System — Resorcin — Acetessigsäure (Fluorescenzbildung durch Umbelliferon) können im Verlauf der L.-B.-Probe sich zur Geltung bringen

Aus allem ersieht man, welche technischen und tatsächlichen Schwierigkeiten vorliegen. Verwickelte und zum Teil ganz unübersehbare Verhältnisse bringen mit den übrigen Bedenken und der an sich kritischen Entwicklung der Liebermann-Burchardprobe vereint, die ja nebenher noch ihren bekannten Interferenten gerecht wird, Vorstellungen mit sich, gegen die nur das Gewicht trotz obigem bis zum gewissen Grade gefestigter Befunde und der Ausblick auf fernere Möglichkeiten in der Idee der Arbeitsform zur Geltung kommen. Über beide — deren systematischen Wert ausmachend — ist im Einklang mit einleitenden Erörterungen folgendes zu sagen. Fernere Möglichkeiten — Bloor („Gesamt"-Liebermann-Burchard) und z. B. Csonka („Cholesterin"-Liebermann-Burchard + nächste Derivate, Müller) kombiniert — dürfen in der Differenz beider erblickt werden, wenn die störenden Nebenreaktionen näher aufgeklärt sein sollten. In dem Sinne wird man aus dem originären oder verbesserten Arbeitsgange nach Bloor Nutzen ziehen können, weil er den tatsächlichen pathologischen wie genetischen Begleitern (als Interferenten in der Liebermann-Burchard-Reaktion) gerecht wird. Der

heutige diagnostische Wert der Befunde nach Bloor (als „Cholesterin“) ist mit näheren eigenen Zahlenreihen gekennzeichnet; manches (Digitoninvergleiche) ist nachzutragen. Die Technik läßt sich, unter anfänglichen Schwierigkeiten, gut beherrschen. Urteile wie das von Weston, erscheinen uns nach mehr als 1000 Analysen unverständlich. Auch unter Einhaltung aller Versuchsmaßregeln ist die Technik noch handlich.

In diesem Sinne verglichen, ist die Authenriethsche Methodik zu prüfen. Dieser Autor hat zwei, etwas abweichende Anweisungen gegeben, von denen wir, wie die große Mehrzahl der Untersucher, durchgehend die „direkte“ Chloroformmethode benutzten. Diese hat in gewissen Kreisen des Anwendungsgebietes bisher ziemlich konstante, nach Weston sogar gute Befunde ergeben. Im übrigen hat sie Untersucher, die sie nicht bloß anwendeten, sondern zu bessern suchten, nicht durchaus befriedigt. Dafür waren Ursache die „Störungen“, deren erst kompliziertere Techniken (s. o.) Herr werden. Wir haben in pathologischen Fällen mit der Natriumsulfatbehandlung (Trocknung und Klärung) nicht immer Erfolg gehabt, vielmehr die Waschung mit Wasser vor der Trocknung, wenn sie vorsichtig gehandhabt wird, als zweckmäßig erkannt. Von 18 Analysen, die, originell durchgeführt, unbenutzbar geblieben wären, haben wir bei paralleler Wasserwaschung 12 so weit zu retten vermocht, daß die Unsicherheit in der Colorimetrie fortfiel. Bei nicht genügender Vorsicht kann es passieren, daß die Hydrolyse zu weit geht und solche Stoffe zerstört (außer Ch. und seinen Estern), die den Mehrbetrag gegenüber der Gravimetrie ausmachen.

Es ist verständlich, daß wir den Umfang, die Intensität und die Bedingungen dieser Vorgänge nicht zu übersehen vermögen. In bestimmten blutpathochemischen Bildern werden aber in der Methodik von Authenrieth Stoffe ungleichmäßig gestört und von der Teilnahme an der Liebermann-Burchardprobe ausgeschlossen, die nach Bloor vollständig erhalten und nach den wirksamer klärenden Methoden (Weston, Csonka) weitgehend, wo nicht ganz, ausgeschaltet werden. Am wenigsten darf man hierbei an die Oxydate denken. Wenn sonach die Bloortechnik vor gewissen Blutbildern nicht zum Ziele gelangt, so tut es die weit mehr entspezifizierende nach Authenrieth (in geringerem Grade) kaum mehr. Prinzipielle Gesichtspunkte, die für Bloor sprechen, fallen aber hier fort. Authenrieths Verfahren nimmt eine — als Erleichterung der Handhabung gerechte und meist auch richtig in diesem Sinne aufgefaßte — Zwischenstellung ein, indem sie sich zwar vom nativen Gesamtextrakt (Bloor, Bruttoertrag der Liebermann-Burchardprobe) entfernt, aber andererseits den Weg zur Reinisolierung (im Sinne von Weston wie Csonka) nicht zu Ende schreitet. Sie verzichtet mithin grundsätzlich auf den Ideengang und die Möglichkeiten der einen Stufe, kann sich aber von den Mängeln, die im Gefolge der Erleichterung gegen die andere liegen, namentlich in verwickelteren Aufgaben nicht frei machen. Daher die relativ (gegen Weston usw.) vielen Versager. Sie ist nun, weil handlich, und weil genau genug beschrieben, sehr reichlich angewandt worden. Daß ihr dabei der Mangel zu leichter Bewertung und Ausdeutung zweifelhafter Proben in höherem Grade zur



Last fällt, kann für den Kenner der Literatur keinem Zweifel unterliegen. Sie ist es, für die das Urteil Fex's zutrifft („leicht ausführbar, geringer Materialbedarf, relative Werte, Auskünfte in einzelner Richtung" usw.). Das unterstreichen wir, möchten aber darauf hinweisen, daß unsere pathochemischen Materialien uns nahelegen, nur ganz grobe Ausschläge anzuerkennen. Genau und an geeigneten Objekten ausgeführt, kommt sie der engeren Frage doch nicht so nahe wie die sicheren, reinisolierenden Verfahren, speziell Westons und Csonkas, welche auch in komplizierten blutpathochemischen Beispielen gleichbleibendere, in sich geschlossenere, parallelkonstantere, objektivere Werte geben, unter denen Versager ungleich seltener vorkommen.

Obschon an gegebenen Stellen gestreift, sei hier noch einmal betont, daß Analysen von Blut sich bei Bloor wie bei Authenrieth und Funk schlechter stellen als von Plasma; namentlich bei letzteren nehmen die Störungen und zweideutigen Färbungen zu. Bloors Prinzip findet — außer im Blute — in serösen Flüssigkeiten seine Grenze, während die Alkalihydrolysen sinngemäß (vgl. Kumagawa - Suto usw.) auch auf Organanteile sinngemäß übertragen werden können.

Was die Methoden von Gettler und Baker wie von Myers und Wardell angeht, so können wir hier nach bisherigen Erfahrungen nur folgendes sagen. Von ersterer haben wir besondere Vorteile nicht erwartet, bei letzterer in schwierigeren Fällen die volle Wirksamkeit der „abfangenden Wirkung von Gips" auf die Störungen (bei Bloor) nicht erkennen können. Wir geben zu, daß sie Vergilbungen und Bräunungen der Liebermann-Burchardprobe seltener macht, daß aber die wirklich maßgebende Frage einer klareren Entscheidung unter den Interferenten auch hier nicht beantwortet wird. Um diese prinzipielle Angelegenheit handelt es sich, und in dieser nimmt nach bisherigen Ergebnissen die Myerssche Technik wiederum eine Mittelstellung ein.

Was die Handhabung betrifft, können wir ihr Promptheit und Sicherheit sowie wenig eigentliche Handarbeit und wenig solcher Operationen, die Anlagen zu Fehlerquellen in sich tragen, nachsagen. Wir stehen nicht an, nach unseren Erfahrungen und im Hinblick auf obige vergleichende Charakteristik dieser Methode eine Stellung zuzuweisen, die in der Anwendung zwar dem Fexschen Urteile, aber doch weitgehend gemildert, unterliegt. Für die Frage nach Cholesterin selbst steht sie cet. par. Weston wie Csonka nach.

Sie gehört indes mit in die von der Isolierung vorausbestimmten und mikroanalytisch so wertvollen Verfahren, im selben Extrakt verestertes Cholesterin neben freiem zu erfassen bzw. kann im Sinne von Bloor, der hierin einen großen Erfolg erzielte, vermutlich nutzbringend ausgebaut werden. Es ist nicht nur die gefällige Digitoninbehandlung an sich, die wir oft anwandten und die wir auf ihrer Grundlage bestätigten,

sondern wir erblicken in ihr, da sie die Überleitung zur „objektiven" Bestimmung des Cholesterins enthält, Handhaben zur eindringlicheren Kritik der Analysenresultate nach Bloor. Da es sich aber, wie auch die einleitende Besprechung zeigt, um recht verwickelte Fragen handelt, so stellen wir diese Aufgabe zurück, um sie im Rahmen der Vergleichsuntersuchungen zwischen Digitoninfällung und Colorimetrie abzuhandeln. Wir möchten indes betonen, daß die Relation — freies zu verestertem Cholesterin — bei Bloor, trotz der um rd. 50% gegen die Digitoninanalyse zu hohen Werte für „Gesamt"-Cholesterin nicht zu weit von den Befunden gleicher Fragestellungen nach Thaysen, Fex und Kauders u. a. abweicht, daß also äußerst verwickelte Beziehungen aufzuklären sind. Erst auf dieser Basis gewinnen unseres Erachtens die wichtigen und von manchen Methodologen so sehr geschätzen Versuche, zugesetztes Cholesterin neben präformiertem genau zu ermitteln, einen beweiskräftigeren Untergrund, als sie ihn empirisch nach den bisher erörterten Tatsachen finden können.

Wir brechen daher, nach Beendigung eines wichtigen Teiles der vergleichenden Methodologie colorimetrischer Bestimmungsmethoden von Cholesterin in Anwendung auf Blut und Serum, die Darlegung ab und verweisen in Beziehung zur Disposition und zu den textlichen Anknüpfungen auf die in fernerer Mitteilung direkt anzuschließenden Ergebnisse über die noch ausstehenden selbständigen Prinzipien und ausgleichenden Kriterien.

Vorläufige Schlußfolgerungen.

Als vorläufige Schlußsätze mögen folgende Urteile über die colorimetrischen Prinzipien der Cholesterinbestimmung dienen, die wir nun schon in Rücksicht auf die inzwischen erschienene Arbeit von Fex formulieren können.

In präziser Ausführung leisten die colorimetrischen Methoden durchaus Gutes. Ihre Genauigkeit kann zu großer Höhe gehoben werden, die auch exakter Arbeit in reinen Lösungen nicht im Wege steht.

Technische und reaktive Fehlerquellen sind reichlich gegeben; unterliegt man diesen, was bei nicht ganz sorgfältiger Beherrschung der Aufgaben gegenüber andersartigen Methoden unverhältnismäßig leicht eintreten kann, so sinkt die Genauigkeit bis zu Graden, die eine quantitative Benutzung, auch zwecks relativer Ergebnisse, von vornherein in Frage stellt. Das tritt, wenn Isolierungs- und Reinigungsverfahren vorangehen, und besonders, wenn solche in biologischen Flüssigkeiten betätigt werden, in erschwertem Maße ein. Interferenten komplizieren weiterhin die Verhältnisse. Auch unter solchen Bedingungen läßt sich dem colorimetrischen Prinzip bei strenger Präzision der Charakter einer leistungsfähigen, quantitativen Methode verleihen und erhalten. In systematischer Hin-





sicht ist bezüglich der Blutanalyse auf Tatsachen Bedacht zu nehmen, die mit dem Prinzip der colorimetrischen Reaktionen an sich nichts zu tun haben, die aber in den Werten zum Ausdruck kommen. Man kann auf „gesamtes" Cholesterin als solches hinarbeiten wollen, andererseits einen Bruttoertrag (komplexer Werte) der Liebermann-Burchardprobe erzielen. „Gesamtes" Cholesterin in strengstem Sinne ist meines Erachtens bisher trotz verbesserter Methoden auf der genannten Basis nicht zugänglich, die Weiterarbeit am Bruttoertrag wohl aussichtsreich. Unsere Ergebnisse und die Beurteilung der einschlägigen Methoden gründen sich auf vergleichsweise reichhaltiges und vielseitiges Material. Die Frage der Interferenten bei der Liebermann-Burchardprobe wird unseres Erachtens in bezug auf die Isolierungsmodi dadurch am wirksamsten, zugleich der praktischen Benutzung zugute kommend, gefördert.

Ohne Anlehnung an spezifische Werte vermittelnde Prinzipien sind die extremen Formen colorimetrischer Bestimmungsverfahren in ihrer Abhängigkeit von den Leistungen und Zielen der Isolierungsmaßnahmen für die Frage des wahren Cholesteringehaltes von Blut und Körperflüssigkeiten in weiten Kreisen pathochemischer Verhältnisse mehr oder minder unstichhaltig.

Vergleichsanalysen lediglich unter den colorimetrischen Verfahren können der Aufklärung nicht die Dienste leisten wie solche, die andere Grundlagen mit einbeziehen.

Die Beurteilung der einzelnen Vorschriften setzt reichhaltige, systematische wie methodisch verwertete Unterlagen voraus. Die einzelnen Vorschriften sind gegenüber den verschiedensten, pathochemischen Bildern nicht gleichwertig; unsere Materialien belegen, daß sowohl in technischer wie in tatsächlicher Hinsicht Aufgaben und Methoden miteinander in Einklang gebracht werden müssen.

Das Bild, das die (bisher fehlenden) ergiebigen Vergleichsuntersuchungen bieten und die Gesamtübersicht über die methodischen, kritischen und beschreibend pathologischen Erträge des Gebietes führen zu der Überzeugung, daß nur enge Ausschnitte vor mäßigen Ansprüchen an praktische Brauchbarkeit der Werte bestehen. Es darf damit gerechnet werden, daß zahlreiche Ergebnisse und Urteile in dem an Einzelvorschriften relativ reichen und, auseinanderstrebend, viel bearbeiteten Gebiete selbst ohne relativen Wert sind.



Über osmotische Wirkungen intravenöser Zuckerinjektionen unter wechselnden Bedingungen. I.

Von

Max Bürger und **Erich Hagemann.**

(Aus der medizinischen Universitätsklinik Kiel [Direktor: Prof. Schittenhelm].)

(Eingegangen am 3. Juli 1920.)

Gelegentlich systematischer Untersuchungen, die der eine[1]) von uns zur Aufklärung der von ihm sogenannten aglykosurischen Arbeitshyperglykämie der Diabetiker an gesunden Versuchspersonen anstellte, wurden in großem Umfange Injektionen hypertonischer Traubenzuckerlösungen durchgeführt. Bei diesen Untersuchungen wurde das Verhältnis von Blutkörperchen zu Plasma laufend festgestellt, um durch Zuckerbestimmungen im Plasma und Gesamtblut Aufschluß über den Zuckergehalt der Blutkörperchen zu gewinnen. Hierbei zeigte sich nun, daß sich das Verhältnis von Blutkörperchen zu Plasma weit mehr ändert, als die geringe Verdünnung durch die 60—80 ccm injizierter Zuckerlösung erwarten ließ. Diese Veränderung beschränkt sich aber nicht auf das Volumverhältnis von Plasma zu Blutkörperchen, sondern erstreckt sich gleichmäßig auf die refraktometrisch festgestellte Serumdichte, die Zahl der Blutkörperchen in der Volumeinheit und die Hämoglobinprozente.

Wir machten uns zur Aufgabe, diese Verhältnisse einer systematischen Prüfung zu unterziehen. Insbesondere fragten wir uns, ob die Ausschläge sich bei Gesunden unter den wechselnden Bedingungen der Ruhe, der Arbeit, der Ernährung und Flüssigkeitszufuhr in typischer Weise ändern, dann vor allem, ob hydropische Kranke die gleiche osmotische Reaktion zeigen wie Gesunde.

Bisherige Untersuchungen.

Die ersten, die in größerem Umfange experimentelle Untersuchungen mit intravenösen Zuckerinjektionen bei Tieren durchführten, waren Richet und Moutard-Martin[1]). Sie haben im wesentlichen den diuretischen Effekt der Glucoseinjektion studiert. Später wurden diese

[1]) M. Bürger. Die Wirkung der Muskelarbeit auf Blut- und Harnzucker usw. Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 87, 234. 1920.

[2]) Richet u. Moutard-Martin, Effets des injections intraveineuses de sucre et de gomme. Compt. rend. 90; — De quelques faits relatifs à la sécrétion urinaire, ebendort.



Untersuchungen von Hédon und Arrous, Lamy und Mayer[1]) fortgeführt, welche den Befund der durch die Zuckerlösung herbeigeführten abundanten Diurese bestätigten und bereits auf die Entwässerung der Zellen des Organismus hinwiesen. Daß diesem diuretischen Effekt eine Verdünnung des Blutes vorherging, hat als erster, soweit wir sehen, von Brasol[2]) bemerkt, welcher im Jahre 1884 im Physiologischen Institut in Leipzig ausgedehnte Versuche über das Schicksal intravenös injizierten Zuckers an Tieren anstellte. Dieser Autor wurde bereits darauf aufmerksam, daß selbst nach Injektion bis zu 5,5 g Zucker pro Kilo Hund in 20—84 proz. Lösung nur ein geringer Teil der einverleibten Dextrose den Körper durch den Harn wieder verläßt. Schon aus diesen Untersuchungen ging also hervor, daß der diuretische Effekt, den die französischen Autoren gefunden hatten, nicht allein bedingt sein kann durch ein Angreifen des Zuckers an den Nierenepithelien, wie die Franzosen meinten, sondern daß die im Sinne einer Hydrämie veränderte Zusammensetzung des Blutes für die verbesserte Diurese mitverantwortlich zu machen ist. Die Wirkung auf die Blutzusammensetzung konnte von Brasol feststellen, als er, allerdings mit unzureichenden Methoden, den Eiweißgehalt des Blutes und den Hämoglobintiter untersuchte und fand, daß beide Werte nach der Injektion erheblich abnehmen. Er schloß aus seinen Resultaten, daß die intravenöse Zuckerinfusion einen nahezu eiweißfreien Flüssigkeitsstrom in die Blutgefäße hinein zur Folge hat. In neuerer Zeit hat Nonnenbruch[3]) durch die Vorschläge von Büdingen[4]), Herzkranke mit intravenösen Traubenzuckerinjektionen zu behandeln, veranlaßt, an der Gerhardschen Klinik intravenöse Zuckerinjektionen gemacht und erhebliche Schwankungen in den einzelnen Blutwerten (rote Blutkörperchen, Serum, Kochsalz und Eiweiß) gefunden. Der Autor kommt zu dem Resultat, daß diese Schwankungen ungesetzmäßig bald in der Richtung einer Konzentration, bald in der einer Verdünnung verlaufen. Exaktere Resultate erzielte Lipschitz[5]) im Ellingerschen Laboratorium in Frankfurt, der an Kaninchen und Katzen Untersuchungen anstellte. Er verfolgte nach den Zuckerinjektionen den Serumstickstoff, die Serumchloride, das Hämoglobin und den Blut-

[1]) Zit. nach L. Cheinisse, Les injections intraveineuses de solutions glycosées hypertoniques dans les maladies infectieuses graves. La Presse médicale, Nr. 21, 1920.

[2]) v. Brasol, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1884.

[3]) Nonnenbruch, Sitz.-Ber. Physikal. med. Gesellsch., Würzburg 1919. — u. Szyszka, Über die Veränderungen im Blut und Harn nach intravenösen Zuckerinfusionen beim Menschen. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 86. 1920.

[4]) Büdingen, Ernährungsstörungen des Herzmuskels. Leipzig, F. C. W. Vogel. 1917.

[5]) Lipschitz, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 85, 1920.



zucker. Auch er fand, daß die unmittelbare Folge der Zuckerinjektion eine sehr starke Blutverdünnung durch einen stickstoff- und salzarmen Wasserstrom aus den Geweben ist. Dieser primären Blutverdünnung folgt bald eine merkliche Bluteindickung zu einer Zeit, zu der die Hyperglykämie noch eine beträchtliche Höhe aufweist. Diese Bluteindickung ist durch eine starke Diurese und Glykosurie bedingt, die eine weit über das injizierte Volumen hinausgehende Flüssigkeitsmenge und ein Viertel bis ein Drittel des zugeführten Zuckers eliminiert. Dieser Bluteindickung folgt bei immer noch erhöhtem Blutzucker eine zweite Phase der Blutverdünnung, die innerhalb von 8 Stunden die Norm wieder erreicht. Bei Tieren, die durch eine Durstperiode und Haferfütterung wasserarm gemacht waren, verläuft der osmotische Prozeß in gleichem Sinne, nur ist er dem zeitlichen Ablauf nach ganz erheblich in die Breite gezogen.

Diese Arbeit im Ellingerschen Institut wurde offenbar unter dem Eindruck der eben erst in Deutschland bekanntgewordenen Versuche amerikanischer Autoren unternommen, die intravenöse hypertonische Dextroseinjektionen als Therapie bei schweren Injektionskrankheiten anwandten (C. W. Wells, R. C. Blankinship[1]), Litchfield[2]), Erlander und Woodyat[3]), Wilder und Samsum[4]). Wells und Blankinship basierten ihre Arbeit auf ein Material von 319 Grippefällen. Sie fanden eine gute Wirkung auf den Allgemeinzustand der Kranken und auf die Diurese. In Frankreich unternahmen Enriquez und Gutmann[5]) therapeutische Versuche in derselben Richtung, vor allem bei schweren Infektionskranken mit Harnverhaltung. Die Injektionen wirkten günstig auf die Diurese und auf die Kontraktionen des geschwächten Myokards. Sie konstatierten eine Steigerung des Gefäßtonus, meßbar durch den Blutdruck, und sahen die Ursache für die rasche Wiederherstellung der Diurese in einer starken Entwässerung der Gewebe, einer beträchtlichen Vermehrung der Blutmenge. Die Wirkung beruht nach ihnen in dem mechanischen Faktor des hohen

[1]) C. W. Wells, Intravenous injections of foreign protein in influenzal pneumonia. Journ. of the Amer. med. assoc. 6. 1919. — u. R. C. Blankinship, Intravenous injections of bypertonie glucose solution in influenzal pneumonia. Ebendort 1. 1920.

[2]) L. Litchfield, Glucose intravenously as a therapeutic Measure. Journ. of the Amer. med. assoc. 8. 1918. Ders., The abuse of normal salt solution. Ebendort, 7. 1914.

[3]) J. Erlander u. R. T. Woodyat, Intravenous glucose injections in shock. Journ. of the Amer. med. assoc. 10. 1917.

[4]) R. M. Wilder u. W. D. Sansum, d-Glucose tolerance in health and disease. Archives of Internal Medicine 2. 1917.

[5]) Enriquez und Gutmann, Sur les injections intraveineuses de solutions sucrées hypertoniques au cours des états toxi-infectieux; action sur la diurese et sur l'état général. C. R. de la Soc. de Biol. Séance du 11 janvier 1913. — Enriquez, Des injections intraveineuses de serum glycosé fortement hypertonique à 300 pur 1,000. La Presse méd. 14. II. 1914.



Konzentrationsgrades. Rathery und Boucheron[1]) erwähnen Mißerfolge der hypertonischen Zuckerinjektion bei 3 Fällen von chronischer Nephritis.

Eigene Versuche.

A. Gesunde in Ruhe.

Versuch 1. Fall 1. T., 20 Jahre, hyperacide Magenbeschwerden. Körpergewicht 50 kg. Normaler Organbefund. — Beliebige Flüssigkeitszufuhr, fleischfreie gemischte Kost.

12. VI. 1920. Injektion von 0,7 g Dextrose pro Körperkg = 35 g D in 70 ccm aq. redest. gelöst.

Tabelle I.

	Bk. Vol. %	Plasma %	Refr. =	Alb. %	Hgb. %	Rote Bk.
Vor der Injektion	39	61	55,4	7,29	69	4 300 000
5′ n. d. Injektion	38	62	51,2	6,36	69	4 360 000
20′ n. d. Injektion	—	—	52,1	6,57	68	4 230 000
40′ n. d. Injektion	—	—	52,8	6,72	67	4 320 000
60′ n. d. Injektion	34,2	65,8	52,2	6,59	68	4 200 000
2 Std. n. d. Injekt.	33,67	66,33	51,5	6,45	65	4 100 000

Urin: 450 ccm in 24 Stunden.

Abb. 1.

Kurve 1. Angenommen, die Blutmenge sei = $^1/_{13}$ des Körpergewichts, in unserem Fall = 3846 ccm, davon bei 610‰ Plasmaausgangswert: 2346 ccm Serum; wir finden:

durch Addition von 70 ccm Flüssigkeit berechnete Plasmazunahme:

$$610 : x = 2346 : (2346 + 70)$$
$$x = 628{,}7‰;$$

durch Einströmen von Gewebsflüssigkeit resultierende Zunahme: 663,3 auf 1 l Blut.

Differenz 663,3 — 628,7 = 34,6‰ = 132, 86 ccm auf 3846 ccm Blut bei 50 kg Gewicht.

In gleicher Weise wurde die Berechnung in allen anderen Fällen durchgeführt, unter der Voraussetzung, daß 5 Min. nach der Injektion ein diuretischer Wasserverlust von erheblichem Ausmaß noch nicht stattgefunden hat.

Versuch 2. Fall 1. Derselbe Pat. wie im Vorversuch, nach einem Tag mit reduzierter Wasserzufuhr.

11. 6. 20. Injektion von 35 g Dextrose in 70 g aq. dest. (0,7 g pro Körperkg.).

[1]) F. Rathery u. H. Boucheron, Les injections intraveineuses de solutions hypertoniques de glucose chez les néphritiques chroniques azotémiques. Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris, Séance du 16 janvier 1920.

Tabelle II.

	Bk. Vol. %	Plasma %	Refr. =	Alb. %	Hgb. %	Rote Bk.	R. R.
Vor der Injektion	46,46	53,54	57,05	7,64	73	4 400 000	92 mm Hg
5′ n. d. Injektion	40,0	60,0	55,95	7,40	72	4 300 000	2′ 115
20′ n. d. Injektion	39,62	60,38	57,0	7,63	73	4 250 000	9′ 110 20′ 105
40′ n. d. Injektion	—	—	55,4	7,29	70	4 320 000	105
60′ n. d. Injektion	40,0	60,0	56,95	7,62	72	4 280 000	100
2 Std. n. d. Injekt.	39,42	60,58	55,3	7,26	72	4 360 000	95

Urin: 650 ccm in 24 Stunden.

Kurve 2. 3846 ccm Blut mit 2058 ccm Serum. Durch Addition von 70 ccm berechnete Plasmazunahme von 535,4 auf 552,6 ‰.

Tatsächlich gefundene Plasmazunahme 605,8.

Differenz 605,8 — 552,6 = 53,2 ‰ = 204,28 ccm.

Resultat: Die beschränkte Flüssigkeitszufuhr am Vortage hat das Eintreten der osmotischen Reaktion nicht verhindert.

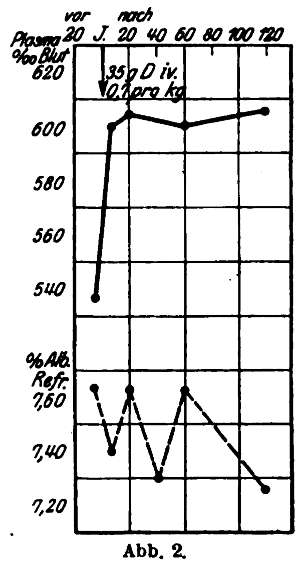


Abb. 2.

Versuch 3. Fall 2. R., 61 Jahre. Addisonsche Krankheit. Körpergewicht 50 kg. Herz, Lunge, Nieren o. B. Flüssigkeitszufuhr von $9.30^h - 1.45^h$ 2250 ccm.

19. V. 20. $10.43^h - 10.53^h$ Injektion von 35 g Dextrose in 70 ccm aq. redest. (0,7 g pro Körperkg).

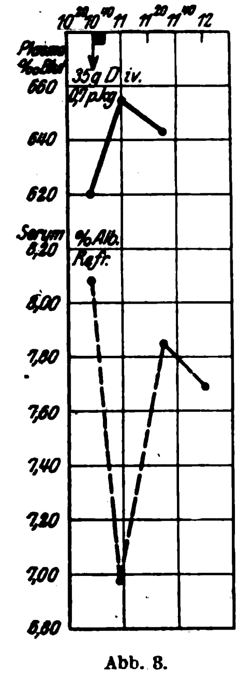


Abb. 3.

Tabelle III.

	Bk. Vol. %	Plasma %	Refr. =	Alb. %	
Vor der Injektion	38,0	62,0	—	8,08	Entnahme v. 4×70 ccm Blut
5′ nach der Injektion	34,69	65,31	—	6,98	
30′ nach der Injektion	35,71	64,29	—	7,85	
1 Std. nach der Injekt.	—	—	—	7,69	

Urin: von $7.00^h - 1.45^h$ 355 ccm mit 1,9155 g Zucker (titr.)

Kurve 3. 3846 ccm Blut mit 2384 ccm Serum.

Berechnete Plasmazunahme von 620 auf 638,2
Gefundene Plasmazunahme 653,1
Diff. 14,9 ‰ = 57,3 ccm.

Resultat: Relativ geringer osmotischer Effekt bei diesem muskelarmen Individuum.

Versuch 4. Fall 3. W., 46 Jahre, abgelaufene Polyarthritis. Körpergewicht 54 kg. Innere Organe o. B. Flüssigkeitszufuhr 2000 ccm.

7. VI. 20. Injektion von 38 g Dextrose in 76 ccm aq. redest. (0,7 g pro kg).

Tabelle IV.

	Bk. Vol. %	Plasma %	Refr. =	Alb. %	
Vor der Injektion	37,4	62,6	—	8,68	Entnahme von 4 × 70 ccm Blut
5′ nach der Injektion	31,3	68,7	—	7,69	
30′ nach der Injektion	33,7	66,3	—	8,53	
60′ nach der Injektion	29,6	70,4	—	8,34	

Urin: Gesamtmenge von $6^h - 1^h$ 1147 ccm mit 1,20918 g Zucker.

Kurve 4. 4154 ccm Blut mit 2599 ccm Serum.
Berechnete Plasmazunahme von 626 auf 643,8
Gefundene Plasmazunahme 704
Diff. 60,2‰ = 250,07 ccm.

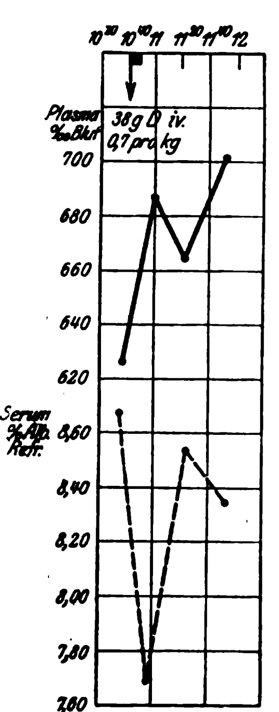


Abb. 4.

Resultat: Relativ erheblicher Wassereinstrom bei nicht hydropischem Probanden.

Diese 4 Fälle, die wir aus einer größeren Zahl gleicher Versuche mit gleichen Ausschlägen wiedergeben, zeigen sämtlich beim ruhenden Menschen mit normal funktionierendem Herz-, Gefäß- und Nierensystem bis zum Abschluß der Untersuchung ein relativ gegen den Ausgangswert erhöhtes Plasmavolumen und dementsprechend einen relativ verminderten Eiweißgehalt (letzteres mit Ausnahme von Fall 2 und 3).

Während die Kurve des Plasmavolumens in unmittelbarem Anschluß an die Injektion stark ansteigt und sich bis zum Schluß des Versuchs ohne erhebliche Änderungen in gleicher Höhe hält, zeigt die Kurve der Refraktometerwerte erhebliche Schwankungen. Soweit wir bisher sehen, liegt der tiefste Punkt im allgemeinen in der Zeit unmittelbar nach der Injektion; die folgende Untersuchung (20 Minuten nach der Injektion) zeigt bereits eine sehr erhebliche Annäherung an den Ausgangswert, der gegen Schluß des Versuches anscheinend regelmäßig eine zweite Phase der Verdünnung folgt. Es scheinen also beim Menschen ähnliche Konzentrationsschwankungen des Blutes durch die Dextroseinjektion verursacht zu werden, wie Lipschitz sie am Kaninchen beobachtete.

B. Gesunde im Ruhe- und Arbeitsversuch.

In den folgenden Versuchen wurde der osmotische Effekt der Dextrose-Injektion am ersten Versuchstage bis Körperruhe, am fol-



genden nach einer Arbeitsleistung von etwa 30000 kg/m beobachtet.

Wir geben 8 Versuchsprotokolle wieder:

Versuch 5. Fall 4. K., 21 Jahre. Ausgeheiltes Magenulcus. Körpergewicht 65 kg. Innere Organe o. B. Flüssigkeitszufuhr von 9.30^h—11 30^h 2500 ccm.

17. V. 20. Ruheversuch. Um 10.07^h—10.14^h Injektion von 42 g Dextrose in 84 ccm aq. redest. (0,7 g pro kg).

Tabelle V.

	Bk. Vol. %	Plasma %	Refr. =	Alb. %	Ges. Blutzucker %	
Vor der Injektion	44,9	55,1	—	7,57	0,106	Entnahme von 4 × 70 ccm Blut
5′ n. d. Injektion	43,2	56,8	—	7,42	0,237	
30′ n. d. Injektion	44,8	55,2	—	7,31	0,097	
60′ n. d. Injektion	45,5	54,5	—	7,42	0,088	

Urin: Gesamtmenge von 7^h—12.30^h 2690 ccm mit 4,25 g Zucker.

18. V. 20. Arbeitsversuch. Steigt von 8.50—9.20^h 100 × 4,16 m mit 14 kg Last. Gesamtleistung 33 155,2 kg/m. Kost am Vortage: gemischte Kost. Flüssigkeitszufuhr von 7.30^h— 8^h 2000 ccm. 9^h Injektion von 42 g Dextrose in 84 ccm aq. redest.

Tabelle VI.

	Bk. Vol. %	Plasma %	Refr. =	Alb. %	Ges. Blutzucker %	
40′ v. d. Injektion	38,5	61,5	—	7,11	0,103	Entnahme von 5 × 70 ccm Blut
5′ v. d. Injektion	39,5	60,5	—	7,15	0,106	
5′ n. d. Injektion	43,8	56,2	—	7,09	0,189	
60′ n. d. Injektion	44,0	56,0	—	7,33	0,097	
2 Std. n. d. Injekt.	44,0	56,0	—	6,98	0,097	

Urin: Gesamtmenge von 7—12 Uhr 2805 ccm mit 1,9 g Zucker.

Kurve 5. Am Ruhetag 4615 ccm Blut mit 2542 ccm Serum.
Berechnete Plasmazunahme von 551 auf 569,2
Gefundene Plasmazunahme 568,0
Diff. — 1,2‰.

Am Arbeitstag 4335 ccm Blut mit 2666 ccm Serum.
Berechnete Plasmazunahme von 605 auf 624,1
Gefundene Plasmaänderung —
Abnahme von 605 auf 562
Diff. — 62,1‰.

Tabellen und Kurve von Fall 4 zeigten also im Ruheversuch nach der Injektion von 42 g D eine geringe Zunahme des relativen Plasmavolumens von 17‰, die in diesem Falle gedeckt ist durch die als Lösungsmittel verwendete Flüssigkeitsmenge. Ihr entspricht eine Abnahme der Refraktometerwerte von 0,15%. Während das Plasmavolumen rasch wieder den alten Wert erreicht, bleibt die Serumkonzentration



bis zum Schluß des Versuchs unter dem Ausgangwert. Nach der Arbeit von 33 155,2 kg/m laufen die Kurven nach der Zuckerinjektion anders. Man sieht, daß die Arbeit zunächst eine geringe Abnahme des relativen Plasmavolumens und eine in diesem Versuch minimale Zunahme des Refraktometerwertes zur Folge hat. Diese Tendenz zur Abnahme des Plasmavolumens und Zunahme der Refraktometerwerte wird trotz der Dextroseinjektion, die am Vortage das umgekehrte Resultat zeitigte, beibehalten.

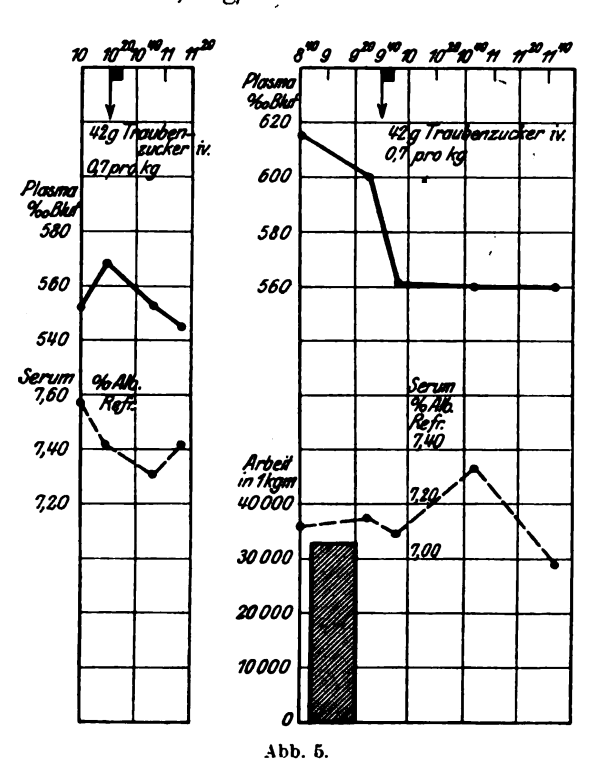


Abb. 5.

Versuch 6. Fall 5. M., 30 Jahre. Gesunder Mann, mit leichter Vergiftung (Suicid) eingeliefert. Normaler Organbefund. Körpergewicht 62 kg.

10. V. 20. Ruheversuch. Flüssigkeitszufuhr von 1.40h—11.15h 2000 ccm. Dem Versuchstag wurden 3 kohlenhydratfreie Tage vorausgeschickt mit der Absicht, den Glykogenbestand zu reduzieren. 11.29h—11.36h Injektion von 42 g Dextrose in 84 ccm aq. redest.

Tabelle VII.

	Bk. Vol. %	Plasma %	Refr. =	Alb. %	Ges. Blutzucker %	
5′ v. d. Injektion	30	61	—	7,91	0,113	Entnahme von 4 × 60 ccm Blut
5′ n. d. Injektion	39	61	—	7,57	0,329	
30′ n. d. Injektion	35,5	64,5	—	7,55	0,182	
60′ n. d. Injektion	39,0	61	—	7,85	0,133	

Urin: Gesamtmenge von 7—1.15h 2300 ccm mit 3,713 g Zucker.

11. V. 20. Arbeitsversuch. Steigt von 9.10h—10.10h 100 × 4,16 m mit 11 kg Last. Gesamtleistung 30576 kg/m. Kost der Vortage 7/8. V. 100 g Grünkohl, 500 g Erbsen, 250 g Kartoffeln, 50 g Butter, 1 Ei. 8./9. V. dasselbe. 9./10. V. 750 g Spinat, 500 g Erbsen, 250 g Karotten, 100 g Fleisch, 50 g Butter, 1 Ei. 10./11. V. 400 g Steinpilze, 1000 g Erbsen, 500 g Bohnen, 100 g Fleisch, 50 g Butter, 1 Ei. Flüssigkeitszufuhr von 8.30h—11.30h 3000 ccm.

10.17—10,29h Injektion von 42 g Dextrose in 84 ccm aq. redest.



Tabelle VIII.

	Bk. Vol. %	Plasma %	Refr. =	Alb. %	Ges. Blutzucker %	
1 Std. v. d. Injekt.	36	64	—	7,59	0,096	Entnahme von 5 × 60 ccm Blut
5′ v. d. Injektion	38	62	—	7,61	0,106	
10′ n. d. Injektion	36,5	63,5	—	7,89	0,283	
45′ n. d. Injektion	39	61	—	7,69	0,151	
2 Std. n. d. Injekt.	36	64	—	7,91	0,096	

Urin: Gesamimenge von 8,30h—12h 1695 ccm mit 2,54 g Zucker.
Am Ruhetag 4692 ccm Blut mit 2862 ccm Serum.
Berechnete Plasmazunahme von 610 auf 620,8
Gefundene Plasmazunahme von 610 auf 645
Diff. 24,2‰ = 113,54 ccm.

Am Arbeitstag 4452 ccm Blut mit 2760 ccm Serum.
Berechnete Plasmazunahme von 620 auf 638,8
Gefundene Plasmazunahme von 620 auf 635
Diff. — 3,8‰.

Tabelle 7 und 8 zeigen ähnliche Verhältnisse wie Fall 4: Zunahme des relativen Plasmavolumens und Serumverdünnung nach Zuckerinjektion im Ruheversuch. Im Arbeitsversuch dagegen im Anschluß an die Muskeltätigkeit eine Abnahme des relativen Plasmavolumens, die unmittelbar nach der Zuckerinjektion eine vorübergehende Unterbrechung erfährt. Die Refraktometerwerte zeigen im Gegensatz zum Ruheversuch ein ständiges Steigen.

Versuch 7. Fall 6. P., 21 Jahre. Funktionelle Magenbeschwerden. Normaler Organbefund. Körpergewicht 55,7 kg.

25. V. 20. Ruheversuch. Kost am Vortage: fleischfreie gemischte Kost. Flüssigkeitszufuhr von 9.30h—10h 2000 ccm.

10.18h—10.28h Injektion von 39 g Dextrose in 78 ccm aq. redest. (0,7 g pro Körperkg).

Tabelle IX.

	Bk. Vol. %	Plasma %	Refr. =	Alb. %	Ges. Blutzucker %	
5′ v. d. Injektion	42	58	—	7,65	0,106	Entnahme von 4 × 70 ccm Blut
5′ n. d. Injektion	40	60	—	7,35	0,273	
30′ n. d. Injektion	41	59	—	7,65	0,106	
60′ n. d. Injektion	40	60	—	7,91	0,099	

Urin: Gesamtmenge von 7.30h—12,45h 1915 ccm mit 4,2356 g Zucker.

26. V. 20. Arbeitsversuch. Steigt von 9.30—10.05 Uhr 100 × 4,6 m mit 11,8 kg Last. Gesamtleistung 28080 kg/m. Kost am Vortage: fleischfreie gemischte Kost.

Flüssigkeitszufuhr von 8.30h—1h 3000 ccm.

10.26—10.30h Injektion von 39 g Dextrose in 78 ccm aq. redest.



Tabelle X.

	Bk. Vol. %	Plasma %	Refr. =	Alb. %	Ges. Blutzucker %	
1 Std. v. d. Injekt.	41	59	—	7,78	0,107	Entnahme von 5 × 70 ccm Blut
5′ v. d. Injektion	44,7	55,3	—	8,47	0,123	
12′ n. d. Injektion			—	7,42	0,358	
40′ n. d. Injektion	43,2	56,8	—	7,63	0,159	
1 Std. n. d. Injekt.	43,7	56,3	—	8,04	0,092	

Urin: Gesamtmenge von 7^h—$1{,}30^h$ 873 ccm mit 1,9934 g Zucker.

Am Ruhetag 4300 ccm Blut mit 2494 ccm Serum:
Berechnete Plasmazunahme: von 580 auf 598,1
Gefundene Plasmazunahme 600
Diff. 1,9% = 8,17 ccm.

Am Arbeitstag 4020 ccm Blut mit 2223 ccm Serum nach der Arbeit:
Berechnete Plasmazunahme: von 553 auf 572,4
Gefundene Plasmazunahme 568
Diff. —4,4‰.

Tabelle 9 läßt im Ruheversuch eine Zunahme des Plasmavolumens und eine primäre Reduktion der Refraktometerwerte mit einer sekundären Eindickung des Blutes erkennen. Der Arbeitsversuch (Tabelle 10) zeigt im Anschluß an die Tätigkeit ein primäres Fallen der relativen Plasmavolumanteile, dem im Anschluß an die Zuckerinjektion nur eine geringe Vermehrung folgt. Die Serumdichte nimmt nach der Arbeit der Regel entsprechend zu, nach der Zuckerinjektion aber deutlich ab, um dann sekundär wie im Ruheversuch wieder zuzunehmen.

Versuch 8. Fall 5. M., derselbe Fall wie in Versuch 6.

30. IV. 20. Ruheversuch. Kost am Vortage: fleischfreie gemischte Kost. Flüssigkeitszufuhr von 9.30^h—10^h 1250 ccm.

10.13—10.17^h Injektion von 30 g Dextrose in 60 ccm aq. redest. (0,5 g pro Körper-kg).

Tabelle XI.

	Bk. Vol. %	Plasma %	Refr. =	Alb. %	Ges. Blutzucker %	
5′ v. d. Injektion	42	58	—	7,79	0,106	Entnahme von 4 × 60 ccm Blut
5′ n. d. Injektion	36	64	—	7,49	0,273	
30′ n. d. Injektion	.39,5	60,5	—	8,0	0,191	
60′ n. d. Injektion	39,5	60,5	—	8,58	0,158	

Urin: Gesamtmenge von 8—12^h 509 ccm mit 1,7334 g Zucker.

1. V. 20. Arbeitsversuch. Steigt von $9{,}30^h$—10.10^h 100 × 4,6 m mit (50 ×) 19,5 kg und (50 ×) 10,5 kg Last. Gesamtleistung 31 408 kg/m. Kost am Vortage: fleischfreie gemischte Kost.

Flüssigkeitszufuhr von 10^h—11^h 2500 ccm.

10.17^h—10.21^h 30 g Dextrose in 60 ccm aq. redest.



Tabelle XII.

	Bk. Vol. %	Plasma %	Refr. =	Alb. %	Ges. Blutzucker %	
1 Std. v. d. Injekt.	47	53	—	8,25	0,109	Entnahme von 5 × 60 ccm Blut
5′ v. d. Injektion	42	58	—	8,04	0,124	
5′ n. d. Injektion	39	61	—	7,20	0,318	
40′ n. d. Injektion	39,5	60,5	—	7,22	0,196	
1 Std. n. d. Injekt.	40,5	59,5	—	7,96	0,165	

Urin: Gesamtmenge von $7.30^h - 1^h$ 1449 ccm mit 0,938 g Zucker.
Am Ruhetag 4692 ccm Blut mit 2721 ccm Serum:
Berechnete Plasmazunahme: von 580 auf 592,8
Gefundene Plasmazunahme 640,0
Diff. 47,2‰[1] = 221,46 ccm.
Am Arbeitstag 4452 ccm Blut mit 2582 ccm Serum:
Berechnete Plasmazunahme 593,5
Gefundene Plasmazunahme 610,0
Diff. 16,5‰ = 73,45 ccm.

Tabelle 11 zeigt die gleichen Verhältnisse wie die früheren Kurven, nur zeigt sich hier eine sehr starke sekundäre Eindickung des Serums. Der Arbeitsversuch verläuft im Gegensatz zu den früheren ganz ähnlich wie der Ruheversuch. Die relative Zunahme des Plasmavolumens nach der Zuckerinjektion erreicht zwar nur eine geringe Höhe, die Änderungen der Serumdichte entsprechen aber fast genau denen im Ruheversuch.

Es seien die Ausschläge in Ruhe- und Arbeitsversuchen noch einmal in einer Übersichtstabelle einander gegenübergestellt:

Tabelle XIII.

	Ruhe		Arbeit	
	Zunahme des Plasmavolumens nach der Inj. nach Abzug der Zunahme durch Inj.-Flüssigkeit			
	%	absolut	%	absolut
Versuch 5, Fall 4 . . .	— 1,2	—	— 62,1	—
Versuch 6, Fall 5 . . .	+ 24,2	113,54 ccm	— 3,8	—
Versuch 7, Fall 6 . .	+ 1,9	8,17 ccm	— 4,4	—
Versuch 8, Fall 5 . . .	+ 47,2	221,46 ccm	+ 16,5	63,45

Es zeigt sich an allen Versuchen an Gesunden, daß **die Hauptwirkung der Zuckerinjektion rasch abklingt und ferner, daß voraufgehende Arbeit den Effekt paralysieren kann.**

Warum die osmotischen Wirkungen der Injektion einer solchen hypertonischen Dextroselösung nicht lange anhalten können, zeigen die Erfahrungen über das rasche Verschwinden der Dextrose aus dem Blute (siehe Tabelle 5—12). Schon eine Stunde nach der Injektion ist der Ruhewert nahezu wieder erreicht. Dieses rasche Verschwinden aus dem Blut



ist aber keineswegs durch eine Ausscheidung durch die Nieren allein bedingt. Der renale Zuckerverlust beträgt allerhöchstens 10% und ist nach der Arbeit stets geringer als im Ruheversuch. Die Unterschiede der osmotischen Wirkungen des Zuckers im Ruhe- und Arbeitsversuch sind auch durch einen geringeren Anstieg des Zuckers im Blut nach der Injektion im Arbeitsversuch nicht zu erklären. Dazu sind die gefundenen Unterschiede viel zu gering. Das Ausbleiben der Serumverdünnung im Arbeitsversuch nach Dextroseinjektionen ist durch andere Ursachen bedingt. Man weiß seit langem, daß die Arbeit das Blut eindickt. Diese Eindickung ist sicher nicht allein durch vermehrte Transpirationen zu erklären, sondern durch ein eigenartiges hydrophiles Verhalten der arbeitenden Muskulatur. Ein höherer Wassergehalt der arbeitenden Muskeln wurde beim Frosch nach tetanischen Kontraktionen gefunden, bei welchen der Muskel einen wesentlich höheren Wassergehalt aufweist als der ruhende (Ranke)[1]. (Geruhter Muskel im Mittel 80,4% Wasser, tetanisiert 82,1%.)

Hier mögen Quellungsverhältnisse durch die während der Arbeit gebildeten Säuren eine mitbestimmende Rolle für den Wasserbestand der arbeitenden Muskulatur spielen. Es resultiert aus beiden Tatsachen, sowohl der vermehrten Transpiration unter der gesteigerten körperlichen Tätigkeit als auch aus dem erhöhten Wasserbedürfnis des arbeitenden Muskels eine starke Inanspruchnahme der disponiblen Wasserreserven des Organismus. Es wurde versucht, durch eine der Arbeit voraufgehende Flüssigkeitszufuhr den zu erwartenden Wasserverlust zu kompensieren, was jedoch, wie gleichzeitige Feststellungen des Körpergewichts vor und nach dem Versuch zeigen, nicht durchweg gelungen ist.

Tabelle XIV.

	Wasserzufuhr	Renale-Wasser-ausscheidung	Gewicht vor der Arbeit	Gewicht nach der Arbeit
Versuch 5, Fall 4	2000	2805	65,07 kg	63,0 kg
Versuch 6, Fall 5	3000	1695	62,5 kg	61,5 kg
Versuch 7, Fall 6	3000	873	55,7 kg	54,3 kg
Versuch 8, Fall 5	2500	1449	61,0 kg	60,0 kg

C. Hydropische Kranke.

Das Ausbleiben der osmotischen Serumverdünnung nach dem Arbeitsversuch bzw. deren wesentlich geringerer Grad spricht mit aller Deutlichkeit dafür, daß das Auftreten der Reaktion in weitem Maße abhängt von der Menge des disponiblen Gewebswassers. Eine weitere Frage war es nun, ob der gleiche osmotische Effekt unter veränderten Verhältnissen des Wasserhaushalts und der Blutzusammensetzung in

[1]) Ranke, Tetanus, Verlag Engelmann, Leipzig, 1865.



gleicher oder wechselnder Stärke in Erscheinung tritt. Zu diesem Zwecke stellten wir Untersuchungen über die Wirkungen der Zuckerinjektion an hydropischen Kranken an, um festzustellen, ob die Art der Hydropsie die Form der Kurve in typischer Weise bestimmt.

Zur Untersuchung kamen Kranke mit Wasseransammlungen verschiedener Genese, nephritische und cardiale Ödeme und entzündliche Ergüsse. Abweichungen von physiologischen Verhalten konnten vor allem drei Ursachen haben; zunächst konnte ein veränderter Ausgangswert der Serumdichte maßgebend für den Verlauf der Kurve nach der Zuckerinjektion sein. Diese Möglichkeit war deshalb besonders ins Auge zu fassen, weil bestimmte, vor allem nephrogene Hydropsien mit einer konsekutiven Verwässerung des Blutes einhergehen. Zweitens konnte der Zustand der Vasomotoren für den Effekt der Zuckerinjektion von Bedeutung sein. Wir wissen aus den Untersuchungen von Ludwig[1]), Kohnstein - Zuntz[2]) und anderen, daß jede Steigerung des arteriellen Blutdruckes, bzw. Zunahme des Vasomotorentonus mit einer Erhöhung der relativen Blutkörperchenmenge einhergeht. Von Brasol[3]) aber wies bereits darauf hin, daß in 2 Versuchen am Kaninchen durch die Zuckerinjektion der arterielle Blutdruck eine nicht unbeträchtliche Zunahme erfährt. In einem Falle von 132 auf 167 mm Hg, in einem zweiten Falle von 162,7 auf 171,8 mm Quecksilber. Ein von der Norm abweichender Tonus der Vasomotoren ist aber für das von uns untersuchte Krankenmaterial (Herz- und Nierenkranke) die Regel.

Die uns am meisten interessierende Frage aber war die, ob eine krankhafte Wasseransammlung an sich bzw. deren chemische Zusammensetzung den Grad und die Art der hyperglykämischen Hydrämie bzw. konsekutive Bluteindickung in typischer Weise bestimmt. Wir lassen unsere Versuchsprotokolle in Tabellen und Kurven folgen:

Versuch 9. Fall 7. H., 20 Jahre. Tuberkulöse Peritonitis, starker Ascites. Kgw. 67,6 kg. Flüssigkeitszufuhr 1500 ccm.

1. VI. 20. 5.30h Injektion von 67,6 g Dextrose in 100 ccm aq. redest. (1 g pro kg Körpergewicht).

Tabelle XV.

	Bk. Vol. %	Plasma %	Refr. =	Alb. %	Rote Bk.	Hgb. %
5′ vor der Injektion	31,0	69,0	54,9	7,17	3 630 000	54
5′ nach der Injektion	25,5	74,5	52,9	6,74	3 520 000	52
20′ nach der Injektion	—	—	55,1	7,22	3 440 000	52
40′ nach der Injektion	24,5	75,5	54,8	7,15	3 360 000	50
60′ nach der Injektion	26,5	73,5	57,2	7,67	3 230 000	49
2 Std. n. d. Injekt.	29,0	71,0	55,5	7,31	3 280 000	48

[1]) Ludwig, Strickers Handbuch der Gewebelehre I, 1871.
[2]) Kohnstein-Zuntz, Arch. f. d. ges. Physiol. 42.
[3]) v. Brasol, l. c.



Urinmenge: vom 11. VI. 7h bis 12. VI. 11.45h 573 ccm mit 5,042 g Zucker (0,88% pol.). Kurve 6.

Bei 5200 ccm Blut mit 3588 ccm Serum:
Berechnete Plasmazunahme: von 690 auf 709,2‰
Gefundene Plasmazunahme von 690 auf 755,0
Diff. 45,8‰ = 238,16 ccm.

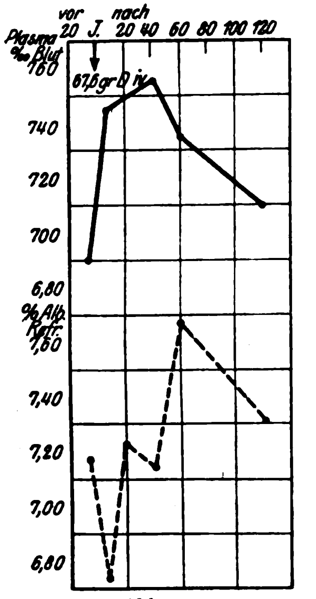


Abb. 6.

Wir sehen als Erfolg der Zuckerinjektion eine erhebliche Plasmazunahme, die nach 40 Minuten ihr Maximum erreicht und noch nach 2 Stunden nicht völlig abgeklungen ist.

Der anfänglichen Plasmazunahme entspricht nach 20 Minuten eine Abnahme der Serumdichte, die aber nach 40 Minuten bereits trotz weiter zunehmender Vermehrung des Plasmas wieder ausgeglichen ist. 60 Minuten nach der Injektion ist das Serum erheblich dichter als zu Beginn des Versuchs und bleibt bis zum Schluß des Versuchs über dem Ausgangswert. Die roten Blutkörperchen zeigen annähernd parallel mit der Plasmazunahme eine relative Abnahme; gegen Schluß des Versuchs zeigen die Blutkörperchenzahlen mit abnehmendem Plasmavolumen eine steigende Tendenz.

Versuch 10. Fall 8. B., 41 Jahre, akute Nephritis. Ascites und Ödeme mäßigen Grades. Kgw. 59 kg. Flüssigkeitszufuhr 620 ccm pro die.

3. VI. 20. 12h Injektion von 40 g Dextrose in 80 ccm aq. redest. (0,7 g pro kg Körpergewicht).

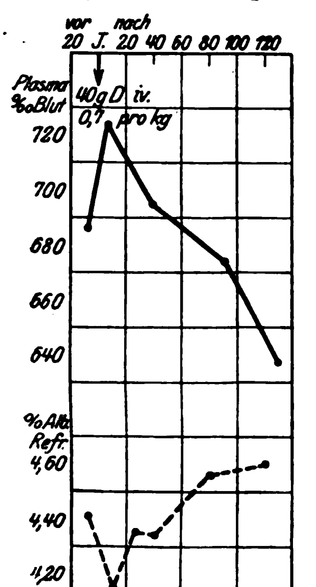


Abb. 7.

Tabelle XVI.

	Bk. Vol. %	Plasma %	Refr. =	Alb. %
5′ vor der Injektion . .	31,5	685,	42,2	4,41
5′ nach der Injektion .	27,7	72,3	41,0	4,15
20′ nach der Injektion .			41,9	4,35
40′ nach der Injektion .	30,5	69,5	41,8	4,33
60′ nach der Injektion .	32,7	67,3	42,9	4,57
2 Std. nach der Injekt.	36,4	63,6	43,0	4,59

Urinmenge: 2. VI. 20: 550 ccm. 3. VI. 550 ccm. 4. VI. 720 ccm. 5. VI. 1000 ccm. Kurve 7.

Bei 4538 ccm Blut mit 3108 ccm Serum:
Berechnete Plasmazunahme: von 685 auf 702,6
Gefundene Plasmazunahme von 685 auf 723
Diff. 20,4‰
= 92,57 ccm.

Plasmavolumen und Eiweißgehaltkurve entfernen und nähern sich spiegelbildartig: primäre

Verdünnung, konsekutive Eindickung. Das Wesentliche ist auch hier, daß die Endwerte für das Plasmavolumen weit unter dem Ausgangswert, für die Serumdichte entsprechend darüber liegen.

Versuch 11. Fall 9. M., 35 Jahre, multiple Sklerose, latente Lungentuberkulose, Darmtuberkulose, cardiale Ödeme mäßigen Grades. Kgw. 46 kg. Flüssigkeitszufuhr 1500 ccm pro die.

8. VI. 20. Injektion von 32 g Dextrose in 64 ccm aq. redest. (0,7 g pro kg Körpergewicht).

Tabelle XVII.

	Bk. Vol. %	Plasma %	Refr. =	% Alb.
5′ vor der Injektion . .	31,3	68,7	45,5	5,14
5′ nach der Injektion	25,0	75	40,9	4,14
20′ nach der Injektion			42,5	4,49
40′ nach der Injektion	29,3	70,7	45,4	5,18
60′ nach der Injektion	30,3	69,7	45,6	5,16
2 Std. nach der Injekt.	34,0	66,0	48,4	5,77

Urinmenge: 1400 ccm in 24 Std. Kurve 8.

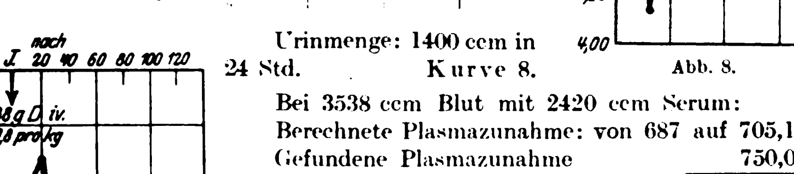


Abb. 8.

Bei 3538 ccm Blut mit 2420 ccm Serum:
Berechnete Plasmazunahme: von 687 auf 705,1
Gefundene Plasmazunahme 750,0
Diff. 44,9 ‰
= 157,15 ccm.

Gleicher Ausschlag wie im Vorversuch.

Versuch 12. Fall 10. W., 64 Jahre, Aorteninsuffizienz in schwerster Dekompensation. Ascites. Starke Ödeme. Stauungsorgane. Kgw. 54 kg. Flüssigkeitszufuhr 600 ccm pro die.

7. VI. 20. Injektion von 38 g Dextrose in 76 aq. redest. (0,7 g pro kg Körpergewicht).

Tabelle XVIII.

	Bk. Vol. %	Plasma %	Refr. =	Alb. %
5′ vor der Injektion . .	37,6	62,4	52,0	6,55
5′ nach der Injektion .	33,6	66,4	52,15	6,58
20′ nach der Injektion .	32,29	67,71	54,3	7,04
40′ nach der Injektion .			57,0	7,63
60′ nach der Injektion .	44,4	55,6	53,6	6,9
2 Std. nach der Injekt.	48,0	52,0	60,95	8,48

Kurve 9.
Urinmenge: 290 ccm in 24 Stunden. 3 Durchfälle.

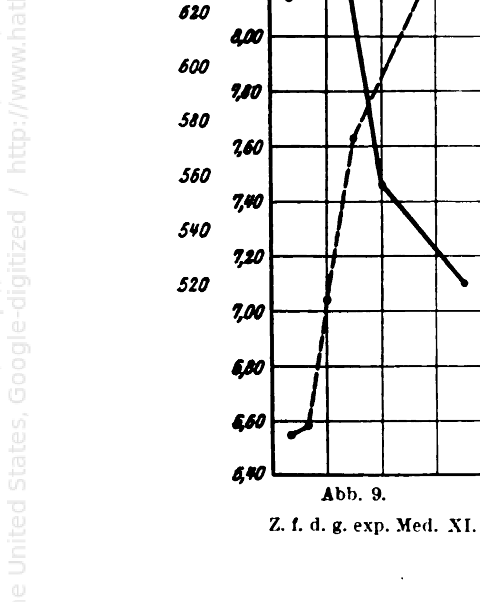


Abb. 9.



Bei 4154 ccm Blut mit 2592 ccm Serum:
Berechnete Plasmazunahme: von 624 auf 642
Gefundene Plasmazunahme 677,1
Diff. 35,1‰ = 145,5 ccm.

Plasmazunahme mit dem Maximum nach 20 Minuten, bei langsam steigenden Refraktometerwerten. Konsekutive Eindickung beträchtlich über die Ausgangswerte hinaus. Vielleicht spielen hier die Wasserverluste durch den Darm eine wesentliche Rolle bei der Eindickung des Blutes.

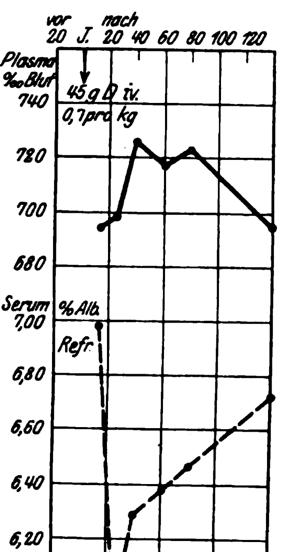


Abb. 10.

Versuch 13. Fall 11. B., 59 Jahre alt. Ca. ventriculi. Metastasen des Peritoneums, Ascites, Darmstenosen.
8. VI. 20. Ascitespunktion 4050 ccm.
10. VI. 20. Körpergewicht 64 kg. Injektion von 45 g Dextrose in 90 ccm aq. dest. (0,7 g pro kg Körpergewicht.) Flüssigkeitszufuhr 800 pro die.

Tabelle XIX.

	Bk. Vol. %	Plasma %	Refr. =	Alb. %
5' vor der Injektion	30,5	69,5	54,0	6,98
5' nach der Injektion	30,2	69,8	49,3	5,97
20' nach der Injektion	27,6	72,4	50,8	6,29
40' nach der Injektion	28,2	71,8	51,2	6,38
60' nach der Injektion	27,7	72,3	51,6	6,47
2 Std. nach der Injekt.	30,5	69,5	52,8	6,72

Urinmenge 450 ccm. Kurve 10.
Bei 4923 ccm Blut mit 3421 ccm Serum:
Berechnete Plasmazunahme: von 695 auf 713,2
Gefundene Plasmazunahme 724
Diff. 10,8‰
= 53,13 ccm.

Verhältnismäßig geringe Plasmavolumenzunahme (den geringen Flüssigkeitsreserven entsprechend) mit starker Abnahme des Eiweißgehaltes. Allmähliche Annäherung an die Ruhewerte, die nach 2 Stunden für das Plasmavolumen ganz, für den Eiweißgehalt annähernd erreicht werden.

Übersichtstabelle des errechneten Wassereinstroms.

Gesunde				Hydropische Kranke			
Versuch	Wassereinstrom ccm	Alter Jahre	kg	Versuch	Wassereinstrom ccm	Alter Jahre	kg
1	132	20	50	9	238	20	67,6
2	204	20	50	10	92	41	59
3	57	61	50	11	157	35	46
4	250	46	54	12	145	64	54
5	--	21	65	13	53	59	64
6	113	30	62,5				
7	8	21	55,7				
8	221	30	61,0				



An dem bisher untersuchten, für diese Verhältnisse einschlägigen Krankenmaterial zeigte sich also folgendes: Während unsere sämtlichen Normalfälle bis zum Abschluß der Untersuchung (2 Stunden nach der Injektion) ein relativ gegen den Ausgangswert erhöhtes Plasmavolumen und dementsprechend einen relativ verminderten Eiweißgehalt aufweisen (mit Ausnahme von Fall 3 und 4) zeigen alle Fälle mit nephrogenen, bzw. cardialen Ödemen das umgekehrte Verhältnis, d. h. die relativen Plasmavolumenzahlen liegen am Schluß des Versuchs (mit Ausnahme von Versuch 9) unterhalb der Ausgangwerte und die Serumdichte liegt dementsprechend weit oberhalb des vor der Zuckerinjektion bestimmten Wertes (mit Ausnahme von 13). Dabei ist die primäre Hydrämie mindestens so weitgehend wie in den Normalversuchen (vgl. Kurve), kehrt dann 40 Minuten nach der Injektion auf den Ruhewert zurück, um 2 Stunden nach der Zuckereinspritzung unternormale Werte zu erreichen. Daraus resultiert für die Gesamtkurve eine erheblich größere Schwankungsbreite als die in der Norm gefundene.

Eine eingehende Erörterung der hier mitgeteilten Befunde behalten wir uns bis zu einer späteren Gelegenheit vor. Es mögen nur einige bisher bekannt gewordene Resultate kurz diskutiert werden: Die Differenz in den Befunden bei unseren normalen und hydrämischen Kranken besteht im wesentlichen darin, daß wider unser Erwarten 2 Stunden nach der Injektion die Normalen ein gegen die Norm verdünntes Blut mit relativ vermehrtem Plasma, die hydropischen Kranken dagegen um die gleiche Zeit ein verdichtetes Blut mit relativ vermindertem Plasma aufweisen. Analogien für diese Erscheinung finden wir in der paradoxen Aderlaßreaktion bei urämischen Kranken, bei denen es statt der physiologischen primären Aderlaßhydrämie zu einer Eindickung des Blutes mit Zunahme des Serumstickstoffes und Zunahme der Gefrierpunktdepression und des Reststickstoffes kommen kann. Eine Erklärung kann in verschiedenen Richtungen versucht werden: einmal könnte der Einstrom von historetinierten Stoffen in die Blutbahn, der durch den osmotischen Reiz veranlaßt wird, eine gegen die Norm verstärkte Diurese einleiten — eine Vorstellung, die besonders für die Fälle mit nephrogenen Hydropsien nicht ohne Widerspruch bleiben wird. Eine zweite Möglichkeit sehen wir in einer durch die Dextroseinjektion bedingten Erhöhung des Vasotonus. Es wurde bereits oben darauf hingewiesen, daß eine Tonussteigerung nach den Untersuchungen von Kohnstein und Zuntz, Hess[1]) und Erb[2]) eine Eindickung des Blutes zur Folge hat. Eine solche Tonuszunahme könnte einmal bedingt sein durch die Zunahme der Gefäßfüllung, obgleich sie nach den Unter-

[1]) Hess, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 79.
[2]) Erb, jun., Ebendort 88.



suchungen von Worm-Müller[1]) bei Transfusionen den Druck nicht erheblich beeinflußt.

Andererseits kann man sich gut vorstellen, daß durch den primären Einstrom vasokonstringierender Substanzen aus dem Gewebe eine anhaltende Tonuszunahme resultiert, die den osmotisch bedingten Flüssigkeitsstrom in die Blutbahn langsam ausgleicht und überkompensiert. Eine solche Auffassung wird unterstützt durch die Tatsache, daß der Blutdruck bis zum Schluß unserer Beobachtungen über dem Ausgangspunkte lag.

Eine dritte Möglichkeit ist die, daß die Nieren auf die primäre Hydrämie mit einer raschen Ausschüttung des Wasserüberschusses antworten (Übererregbarkeit der Niere und erhöhte Anspruchsfähigkeit ihrer reizbaren Gefäße im Sinne Schlayers[2]), während der Nachstrom aus dem Gewebe infolge mangelnder Funktion der Gefäßendothelien den diuretischen Wasserverlust durch die Nieren nicht kompensieren kann. Vielleicht überschätzt man den Einfluß der osmotisch physikalischen Verhältnisse gegenüber den Leistungen der Gefäß- und Lymphcapillarendothelien, welche möglicherweise im gleichen Sinne wie die Nierenepithelien durch die Dextrose zu vermehrter Tätigkeit angeregt werden. Wir könnten es also bei den in ihrer Sekretionsfähigkeit geschädigten Endothelien mit einem raschen Erlahmen gegenüber dem sekretorischen Reiz der Dextrose zu tun haben, so daß eine völlig andere Reaktion bei Gesunden und Gefäßkranken resultiert.

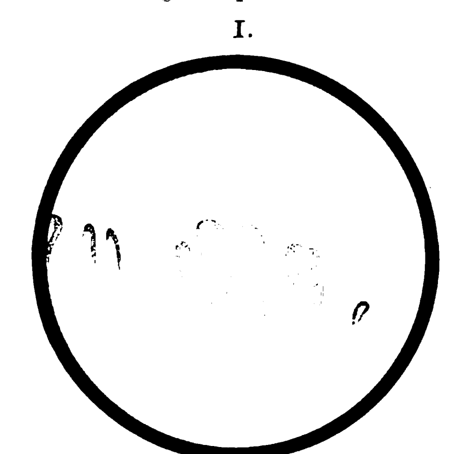
Eine systematische Untersuchung der osmotisch bedingten Wasserverschiebung unter pathologisch-physiologischen Verhältnissen, speziell bei Hydropischen, fehlt bisher. Ein Urteil über den therapeutischen Endeffekt und über die Möglichkeit, akut einsetzende, gefahrbringende Ödeme (Lungenödem) durch osmotische Entwässerung der Gewebe (Osmotherapie) zu bekämpfen, kann erst nach ausgiebiger physiologischer Bearbeitung der, wie wir jetzt schon sagen können, sehr komplizierten Verhältnisse gewonnen werden.

---

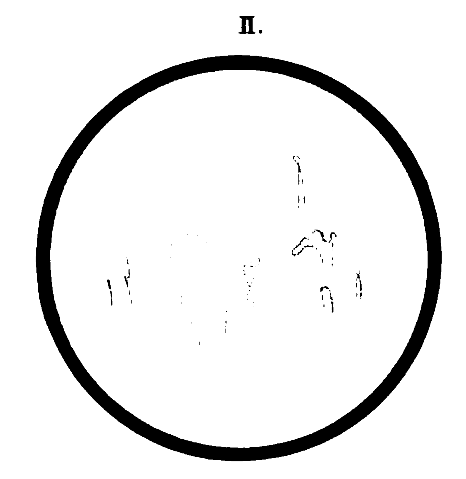
[1]) Worm-Müller, Arbeiten aus der Physiol. Anstalt zu Leipzig. 1873.

[2]) Schlayer, Hedinger und Takayasu, Über nephritisches Ödem Dtsch. Archiv f. klin. Med. **91**. 1907. — Schlayer, Untersuchungen über die Funktion kranker Nieren bei chronischen vasculären Nephritiden. Arch. f. d. ges. Physiol. **102**. 1911. — Ders., Neuere klinische Anschauungen über Nephritis. Med. Klin. 8, Beiheft 9. 1912.

I.



II.



Mikrokapillarbild im Intervall.

III.

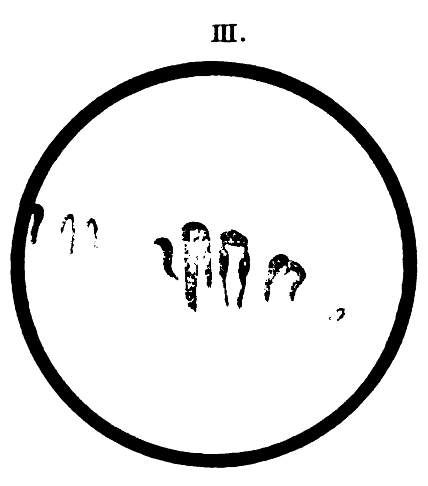


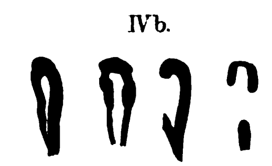
Bild im Anfall.
(Gesichtsfeld wie bei I)

IVa.



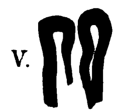
während d. Ruhe.

IVb.



während eines Anfalles
Beobachtungszeit circa 5-7 Min.

V.



Die beiden mittelsten Schlingen von Bild I u. III im Anfall.

gez. B. Schlichting

Halpert, Über Mikrokapillarbeobachtungen bei einem Fall von Raynaudscher Krankheit

Verlag von Julius Springer in Berlin

Die pharmakologische Wirkung von Vuzin und Eukupin.

Von

Dr. U. G. Bylsma.

(Aus dem Pharmakologischen Institut der Reichsuniversität Utrecht.)

Mit 40 Textabbildungen.

(Eingegangen am 28. Juni 1920.)

I. Einleitung, Löslichkeit.

Bei ihren Bestrebungen, Mittel zu finden, welche zur Bekämpfung der Malaria dienen können, wenn Chinin versagt[1]), sind durch Morgenroth und seine Mitarbeiter eine Anzahl Hydrocupreinverbindungen untersucht, welche neben antiprotozoischen auch antibakterielle Wirkung besitzen. Das Äthylhydrocuprein (Optochin) ist durch seine pneumokokkentötende Wirkung bekannt geworden. Von den höheren Homologen aus derselben Reihe, welche später untersucht worden sind[2]), haben hauptsächlich zwei, das Isoamylhydrocuprein (Eukupin) und das Isoctylhydrocuprein (Vuzin) Anwendung in der Praxis gefunden als Mittel um bei infizierten Wunden eine prophylaktische Tiefenantisepsis zu erzielen, und zu anderen Zwecken[3]). Da alle bisher untersuchten

[1]) Morgenroth, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 35—36.

[2]) Morgenroth, Berl. klin. Wochenschr. 1916, S. 604; 1917, Nr. 32. Morgenroth und Tugendreich, Biochem. Zeitschr. **79**. 257. Morgenroth und Bumke, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 27. Morgenroth und Bieling, Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 37. Schaeffer, Biochem. Zeitschr. **83**, 269. 1917. Bieling, Biochem. Zeitschr. **85**, 189. Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 51. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. **65**. 1918. Braun und Schaeffer, Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 37. Isaäc, Münch. med. Wochenschr. 1917, 1009. Klose, Dtsch. med. Wochenschr. **2**, 901. 1919. Schöne, Bruns Beitr. 113. 1918, Hl. Kaufmann, Bruns Beitr. **116**, H. 5. Zusammenfassung bei Rohde in Heffters Handbuch.

[3]) Klapp, Dtsch. med. Wochenschr. **2**, 1180. 1917. Münch. med. Wochenschr. **1**, 497. 1918. Bier, Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 30. Sommer, Berl. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 43. Nordmann und Tugendreich, Berl. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 29. Pfeiffer, Arch. f. Laryng. u. Rhin. **31**, H. 1. Ansinn, Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 20. Stieda, Id. Nr. 42 u. 46. v. d. Velden, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 52. Dönitz, Berl. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 7. Haertel, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 15. Michaelis, Id. Nr. 35. Bibergeil, Id. Fenner, Id. Nr. 42. Stutzin, Id. Nr. 43. Leschke, Id. Nr. 46. Loeser, Zentralbl. f. Gynäkol. 1918, 697. Hofmann, Zentralbl. f. Chir. 1918,



Chinaalkaloide und ihre Derivate (mit Ausnahme allein von Chitenin (**Kerner**) und Thymylmethylen-cinchotoxin (**Hildebrandt**) ausgesprochene pharmakologische Wirkungen besitzen und diese daher auch bei Vuzin und Eukupin zu erwarten waren, schien es uns im Hinblick auf die praktische Verwendung dieser beiden Stoffe erwünscht, ihren Einfluß auf den tierischen Organismus zu untersuchen.

Durch Vermittlung von Herrn Professor **Morgenroth** stellte die Fabrik von Zimmer & Co. uns freundlich Eucupinum bihydrochloricum, Eucupinum hydrochloricum, Vuzinum bihydrochloricum und Vuzinum hydrochloricum zur Verfügung.

Die Strukturformeln der beiden Stoffe sind die folgenden[1]):

$$CH_3—CH_2—CH—CH—CH_2\ CHOH—C\ \ CH \qquad CH_3$$
$$CH_2 \qquad CH\ \ C \qquad C—OCH_2—CH_2—CH$$
$$CH_2 \qquad CH\ \ C \qquad CH \qquad CH_3$$
$$CH_2—N—CH \qquad N\ \ CH$$

Eucupinum basicum.

$$CH_3—CH_2—CH—CH—CH_2 \qquad CHOH—C\ \ CH \qquad CH_3$$
$$CH_2 \qquad CH\ \ C \qquad C—O(CH_2)^5—CH$$
$$CH_2 \qquad CH\ \ C \qquad CH \qquad CH_3$$
$$CH_2—N— \quad CH \qquad N\ \ CH$$

Vuzinum basicum.

Bei den doppelsalzsauren Salzen ist an jedem der Stickstoffatome ein Wasserstoff- und ein Chloratom angefügt. Vuzin biHCl ist in destilliertem Wasser bei Erwärmung im Wasserbade bis 5% löslich. Beim Abkühlen bleibt die Flüssigkeit hell, sie hat hellgelbe Farbe und ist sirupös. Beim Verdünnen mit destilliertem Wasser tritt eine Trübung auf, 1 proz. Lösungen sind stark trübe. Bei weiterer Verdünnung nimmt die Trübung wieder ab, 1 promill. Lösung ist opalescent, 0,01 promill. Lösung ist klar.

Läßt man die 1 proz. Lösung in destilliertem Wasser einige Tage stehen, dann wird sie klar. Die Trübung schlägt dann an der Glaswand nieder. Schneller geht die Aufhellung beim Durchleiten von Luft, dabei geht der Niederschlag in den Schaum über. Die Lösungen schäumen leicht. Bringt man eine wässerige

S. 921. **Hauke**, Berl. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 25. **Rosenstein**, Zentralbl. f. Chir. 1919, Nr. 22. Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 26. v. **Reyher**, Zentralbl. f. Chir. 1919, Nr. 13. v. **Goeldel**, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 26. **Kaiser**, Dtsch. Zeitschr. f. Chir. **149**. **Gassul**, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 11. **Böhme**, Id. Nr. 6. **Meyer**, Id. 1918, Nr. 42, 1919, Nr. 7. **Karo** Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 10, Ther. d. Gegenw. 1918, H. 4. Sammelreferat: **Bruhn**, Therap. Monatshefte **33**, 441. 1919.

[1]) Lit. bei **Rohde** in **Heffters** Handbuch II, 1. Hälfte. 1920.



Lösung von Vuzin biHCl in Kochsalzlösung, so entsteht ein stärkerer Niederschlag, noch stärker ist dieser, wenn man die wässerige Lösung zu Ringer- oder Tyrode-Flüssigkeit fügt. Auch diese Lösungen werden beim Luftdurchleiten klarer. Die Lösungen von Vuzin biHCl reagieren schwach sauer, eine 1 proz. wässerige Lösung stimmt in Säuregrad mit einer 1 proz. Lösung von NaH_2PO_4 überein[1]).

Eukupin biHCl ist beim Erwärmen leicht bis 5% in destilliertem Wasser löslich, die stärkeren Verdünnungen sind klar oder nur wenig opalescent. Auch die Lösungen von Eukupin biHCl schäumen. Beim Stehenlassen tritt Häutchenbildung auf. Beim Einbringen in Kochsalzlösung oder Ringer- bzw. Tyrode-Flüssigkeit entstehen auch bei Eukupin Niederschläge; die in Kochsalzlösung sind viel geringer als bei Vuzin biHCl, die in Ringer- oder Tyrode-Flüssigkeit sammeln sich schneller zu Flöckchen zusammen, welche beim Stehen sich am Boden des Gefäßes absetzen. Bei Luftdurchleitung fügen sie sich im Schaum zu größeren Flocken zusammen. Auch Eukupin biHCl reagiert schwach sauer, eine 1 proz. Lösung in destilliertem Wasser ist ungefähr ebenso sauer wie eine 1 proz. Lösung von NaH_2PO_4[1]).

Löslichkeit in Serum.

Bringt man eine wässerige Lösung eines der beiden Alkaloidsalze zu Serum, dann entsteht eine Trübung, welche sich im Übermaß von Serum wieder auflöst.

1 ccm 1 proz. Vuzin biHCl (mit 10 mg Vuzin biHCl) wird mit einem Tropfen Pferdeserum stark trübe; wird die Serummenge bis auf 200 ccm erhöht, so hellt sich die Lösung wieder auf. 1 ccm 1 proz. Eukupin biHCl wird mit einem Tropfen Pferdeserum stark trübe; sobald 140 ccm Serum zugefügt worden sind, hat sich die Lösung wieder vollständig aufgehellt.

Busk[2]) nimmt eine Verbindung an von Chinin (das sich mit Serum ebenso verhält) mit Serumeiweiß, womit er die schwächere Wirkung einer Lösung von Chinin in Serum im Vergleich mit einer wässerigen Lösung auf Paramaecien zu erklären versucht. Wir könnten dann bei Vuzin und Eukupin etwas ähnliches erwarten, meiner Meinung nach ist aber eine solche Erklärung nicht möglich. Da Vuzin und Eukupin durch Ausschütteln mit Äther aus dem Serum wieder zu gewinnen sind, kann es sich um keine feste Verbindung handeln. Vielleicht werden durch das schwach alkalische Serum aus der wässerigen Lösung der doppelsalzsauren Salze die Basen frei gemacht, welche in Wasser viel weniger löslich sind, und die dann in einer großen Menge Serum sich wieder lösen. Die Löslichkeit der freien Basen in Pferdeserum würde dann für Vuzin basic. 1 : 20 000, für Eukupin basic. 1 : 14 000, betragen. Die Anwesenheit von Serum schwächt die Wirkung von Vuzin biHCl und Eukupin biHCl auf Bakterien[3]) sowohl als auf Organe ab (siehe unten). Hieraus könnte man den Schluß ziehen, daß die freien Basen schwächer als die doppelsalzsauren Salze wirken. In der Tat haben

[1]) P_H zwischen 4 und 4,5 (Sörensen).

[2]) Busk, zitiert nach Rohde in Heffters Handbuch.

[3]) Schaeffer, Biochem. Zeitschr. 83, 269. 1917.



Morgenroth und Ginsberg[1]) zeigen können, daß eine Lösung von Optochinum basicum in Öl auf die Kaninchencornea schwächer wirkt als eine Lösung von Optochinum hydrochloricum in Wasser. Dieses ist jedoch kein strenger Beweis, da hierbei auch die Verteilung des salzsauren Salzes zwischen Wasser und Kaninchencornea eine andere sein kann als die Verteilung der Basen zwischen Öl und Cornea.

Bringt man eine Lösung von Vuzin biHCl oder Eukupin biHCl in Serum zum Schäumen durch Schütteln oder Luftdurchleiten, dann häufen sich die Stoffe teilweise im Schaum an. Stärkere Konzentrationen mindern anscheinend das Schäumen.

Nachstehend gebe ich das Protokoll eines typischen Versuches:

Je 19 ccm Pferdeserum werden gemischt mit 1 ccm 2proz. Vuzin biHCl, 1 ccm 1proz. Vuzin biHCl und 1 ccm $^1/_2$proz. Vuzin biHCl in Wasser. Nach 10 Minuten langem Schütteln im Schütteltrichter wird das Serum abgegossen und nun Flüssigkeit und Schaum getrennt auf ihren Vuzingehalt untersucht (für die angewandte Methode siehe den Abschnitt: Verteilung und Ausscheidung).

Tabelle I.

Ursprüngliche Flüssigkeitsmenge 20 ccm.

Flüssig geblieben	Schaum geworden	Zugesetzte Menge Vuzin biHCl	Konzentration des Vuzin	
			im Serum	im Schaum
18 ccm	2 ccm	20 mg	1 : 1800	1 : 200
15 ccm	5 ccm	10 mg	1 : 3000	1 : 1000
12 ccm	8 ccm	5 mg	1 : 3000	1 : 8000

Bei Verwendung von 5 mg Vuzin ist also die Konzentration im Schaum niedriger als in der Flüssigkeit. Bei 10 und 20 mg ist das Umgekehrte der Fall, der Schaum besitzt hier eine größere Vuzinkonzentration als die Flüssigkeit. 5 mg Vuzin ist in 20 ccm Serum nicht vollständig löslich. Es scheint sich hier um verwickelte physisch-chemische Verhältnisse zu handeln. Auf jeden Fall haben wir hier ein interessantes Beispiel für die Adsorption des Vuzins und Eukupins im Schaum, also für die Oberflächenaktivität dieser Stoffe.

II. Subcutane Einspritzung.

A. Mäuse.

Bei 8 weißen Mäusen von 16—30 g wird unter die Rückenhaut Eukupin biHCl eingespritzt in Dosen von 10, 25, 50, 100, 150, 200, 300 und 400 mg pro kg Maus, die ersten 3 Dosen in 1 promill., die übrigen in 1 proz. wässeriger Lösung. Die zwei letzten, welche 300 und 400 mg pro kg erhalten hatten, starben $1^1/_2$ und 3 Stunden nach der Einspritzung, die übrigen blieben gesund und zeigten keine Abweichungen. Das Tier, welches 200 mg pro kg erhalten hatte, warf 6 Tage später 7 ausgetragene Junge; es braucht deshalb nicht an eine besondere Wirkung des Eukupins gedacht zu werden. Bei 3 weißen Mäusen von 18—20 g wurde unter die Rückenhaut Vuzin biHCl eingespritzt in Dosen von 100, 200 und

[1]) Morgenroth und Ginsberg, Berl. klin. Wochenschr. 1912, S. 2183.



300 mg pro kg Maus in 1 proz. wässeriger Lösung. Diejenige, welche 100 mg pro kg erhalten hatte, zeigte keine Abweichungen, diejenige, welche 200 und 300 mg pro kg bekommen hatten, wurden nach 3 bzw. nach 1 Tage tot gefunden. Morgenroth und Ginsberg[1]) geben als Dosis tolerata für Mäuse für die höheren Homologen aus der Hydrochininreihe 150 mg pro kg an. Unsere Ergebnisse stimmen hiermit befriedigend überein.

B. Kaninchen.

Zu anderen Zwecken (siehe Ausscheidung) wurde bei zwei Kaninchen subcutan 30 mg Vuzin biHCl pro kg bzw. 26 mg Eukupin biHCl pro kg eingespritzt. Das Kaninchen, welches Vuzin biHCl erhalten hatte, zeigte nichts Abnormes. Das mit Eukupin biHCl eingespritzte zeigte die ersten 5 Tage ebenfalls keine Abweichungen, wurde aber am 6. Tage sterbend gefunden, mit stark aufgetriebenem und gespanntem Bauch. Die Rectaltemperatur war 27°, die Atmung mühsam und langsam.

Bei der Sektion stand das Herz still, an den Brustorganen wurden keine Abweichungen gefunden. An der Stelle der Einspritzung (linke Flanke) befand sich unter der Haut ein gelb verfärbter Fleck von etwa 4 cm Durchmesser. Hiermit korrespondierte ein roter Fleck auf dem Peritoneum parietale. Eine Dünndarmschlinge ,welche dieser Stelle gegenüber liegt, ist stark rot verfärbt durch erweiterte Blutgefäße, keine Blutaustritte. Die oralwärts gelegenen Dünndarmschlingen sind stark durch Gas aufgetrieben, der Magen stark mit Speisebrei gefüllt, in der Magenschleimhaut befinden sich zahlreiche alte und frische Blutungen, welche durch die Magenwand hin nach außen als schwarze Flecken sichtbar sind. Die Darmschlingen analwärts von den hyperämischen Stellen sind leer. Die Leber ist blaß, Nieren und Milz zeigen keine Abweichungen. In der Bauchhöhle befindet sich keine freie Flüssigkeit.

Offenbar ist in diesem Falle das Eukupin durch die Bauchwand hindurch diffundiert und ist vom Peritoneum auf eine Darmschlinge übergegangen, welche durch das Alkaloid gelähmt wurde (siehe den Abschnitt Darm und Uterus). Das Tier ist schließlich an Ileus zugrunde gegangen. Die Magenblutungen sind wahrscheinlich sekundär; man braucht hier nicht an einen direkten Einfluß des Eukupins zu denken.

C. Katzen.

Zwei Katzen wurden zu anderen Zwecken (siehe Ausscheidung) subcutan injiziert mit 100 mg Vuzin biHCl bzw. 20 mg Eukupin biHCl pro kg. Beide zeigten keine krankhaften Erscheinungen.

Ferner wurden folgende Versuche angestellt:

1. Bei einer Katze von 0,6 kg wurde unter die Rückenhaut 100 mg Eukupin biHCl pro kg in 5 proz. Lösung eingespritzt. 4 Stunden nach der Injektion war das Tier deutlich krank. Am folgenden Tage, 28 Stunden nach der Einspritzung war es sterbend, die Rectaltemperatur war bis 21° gesunken, die Atmung stark verlangsamt (etwa 10 pro Minute). 30 Stunden nach der Einspritzung war die

[1]) Morgenroth und Ginsberg, Berl. klin. Wochenschr. 1913, S. 343.



Katze tot. Bei der Sektion fand sich der rechte Ventrikel mit flüssigem Blut gefüllt, der linke leer im Systole. Außer einem trockenen nekrotischen Fleck auf der Stelle der Einspritzung wurden keine Abweichungen gefunden.

2. Bei einer Katze von 0,9 kg wurde 11 Uhr vormittags 50 mg Eukupin biHCl pro kg in 5 proz. Lösung unter die Rückenhaut gespritzt. An diesem Tage zeigte das Tier keine Abweichungen. Am folgenden Tage war es träge, fraß nicht, erbrach und hatte Diarrhöe. Im Harne wurde kein Eiweiß oder Zucker gefunden. Am 3. Tage derselbe Zustand. Abends 10.30^{h} wurde die Katze tot aufgefunden, die Rectaltemperatur betrug noch 31°. Bei der Sektion fand sich das Herz schlaff und mit flüssigem Blut gefüllt. Außer einem nekrotischen Fleck unter der Haut an der Stelle der Einspritzung wurden keine Abweichungen gefunden.

3. Bei einer Katze von 1 kg wurde 25 mg Eukupin biHCl in 5 proz. Lösung unter die Rückenhaut gespritzt. 5 Tage lang blieb das Tier gesund, am 6. Tage wurde es, obwohl etwas apathisch, nach dem ungeheizten Tierzimmer zurückgebracht, am Mittag wurde es tot gefunden.

4. Bei einer Katze von 0,85 kg wurde 1 g Vuzin biHCl pro kg subcutan eingespritzt (in 5 proz. Lösung in 2 Portionen von 9 und 8 ccm). Eine der Einspritzungen erfolgte in dem rechten Oberschenkel und verursachte nach 8 Minuten motorische Lähmung und Aufhebung der Sensibilität an der rechten Hinterpfote. Das Tier war sehr apathisch, Temperatur, Puls und Atemfrequenz zeigten an diesem Tage keine Veränderung. Am folgenden Morgen wurde die Katze tot gefunden. Bei der Sektion zeigten die inneren Organe keine Abweichungen.

5. Bei einer Katze von 0,77 kg wurde 100 mg Vuzin biHCl pro kg unter die Haut gespritzt. Nach 30 Minuten ist das Tier apathisch, bleibt so ungefähr $1^1/_2$ Stunden; Pulsfrequenz, Atemfrequenz sowie Temperatur zeigen keine Abweichungen; am folgenden Tage war das Tier wieder ganz gesund.

6. Nach 3 Tagen wurde bei demselben Tiere 300 mg Vuzin biHCl pro kg unter die Haut gespritzt. Nach einer Stunde ist das Tier apathisch und bleibt so den ganzen Tag. Temperatur, Puls und Atemfrequenz zeigten keine Veränderung. Am folgenden Tage bestand noch die Apathie, um 5^{h} nachm. war im Harne Eiweiß (Spur), aber kein Zucken vorhanden, um 10^{h} abends fanden sich Eiweiß und Zucker. (Normaler Harn, zu welchem Vuzin biHCl zugesetzt ist, reduziert Fehlingsche Flüssigkeit nicht.)

Am 3. Tage 8^{h} 30′ vorm. ist das Tier anscheinend tot. Bei der Sektion 9^{h} 30′ schlägt das Herz aber noch schwach und langsam. In den inneren Organen wurden makroskopisch keine Abweichungen gefunden, in Nieren, Milz und Leber auch mikroskopisch nicht. Die Rückenhaut zeigt an der Stelle der Einspritzung ein Loch von 1 cm Durchmesser. Darunter ist das subcutane Gewebe etwa 3 cm breit verfärbt und verflüssigt.

Hieraus ergibt sich, daß von Eukupin biHCl 20 mg pro kg durch Katzen vertragen werden, 25 pro kg verursachte einmal vielleicht den Tod (nach 6 Tagen). 50 und 100 mg pro kg waren nach 30 Stunden tödlich unter stets zunehmender Schlaffheit. Durch 100 mg pro kg wurde eine starke prämortale Temperatursenkung bewirkt.

Vuzin biHCl, 100 mg pro kg, verursachte bei Katzen einmal keine Abweichung, einmal vorübergehende Apathie. 200 mg pro kg bewirkte in zweimal 24 Stunden den Tod unter zunehmender Schlaffheit. Die Atmung stand vor dem Herzen still. 1 g pro kg gab innerhalb 24 Stunden tödliche zunehmende Schlaffheit. Diese Dosis in 5 proz. Lösung verursachte örtliche Lähmung des Nervus ischiadicus. Beide Alkaloide



verursachten in 5 proz. Lösung Nekrose des Unterhautbindegewebes.

Bei Kaninchen erwies sich 30 mg Vuzin biHCl als unschädlich, 26 mg Eukupin biHCl pro kg verursachte durch örtliche Wirkung einmal den Tod.

Andere China-Alkaloide.

Die Giftigkeit der subcutanen Einspritzung ergibt sich aus folgender Tabelle, welche der Zusammenfassung von Rohde[1]) und der Arbeit von Smith und Fantus[2]) entlehnt ist und unsere oben mitgeteilten Ergebnisse enthält.

Tabelle II.

Tierart	Tödliche Dosis in mg pro kg Tier (subcutan)			
	Chinin HCl	Optochin HCl	Eukupin biHCl	Vuzin biHCl
Hund	180			
Katze			50 (od. 25)	200
Kaninchen	231			
Meerschweinchen	293			
Ratte	790			
Maus	422 (Rohde)			
Maus	700 (Smith u. F.)	500 (Sm. u. F.)	300	200

(Für die andern Alkaloide und deren Derivate, soweit sie untersucht sind, siehe Rohde l. c.)

Die Erscheinungen der Chininvergiftung weichen insofern beträchtlich von unseren Ergebnissen mit Eukupin und Vuzin ab, als bei ersterem fast immer (außer bei Hunden) Krämpfe beschrieben worden sind (auch bei Katzen). Stets geht der Atemstillstand dem Herzenstillstand voran.

III. Einwirkung auf Blutkörperchen und Blutfarbstoff.

A. Hämolytische Wirkung.

Suspensionen von Schafsblutkörperchen in Ringerscher Flüssigkeit wurden mit gleichen Mengen von steigender Konzentration Vuzin biHCl und Eukupin biHCl in Ringerflüssigkeit versetzt, so daß in jedem Röhrchen gleichviel rote Blutkörperchen in einer gleichen Flüssigkeitsmenge vorhanden waren. Nachdem sie 24 Stunden bei Zimmertemperatur gestanden hatten, wurde das Resultat abgelesen.

Eukupin biHCl wirkt hämolytisch in einer Konzentration von 1 : 5000 ab in einer Suspension, welche pro cmm 750 000 rote Blutkörperchen enthielt. In einer Suspension von 1,5 Million im cmm war die schwächste Konzentration, welche noch Hämolyse bewirkte, 1 : 3333.

Vuzin biHCl wirkte einmal noch nicht hämolytisch in einer Konzentration von 1 : 10 000 (0,75 und 1,5 Million Erythrocyten im cmm), ein anderes Mal trat Hämolyse ein bei 1 : 11 111 (schwächere Konzentrationen wurden in diesem Versuche nicht untersucht).

[1]) Rohde in Heffters Handbuch.

[2]) Smith und Fantus, Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. 8, 53. 1916.



Die hämolytische Grenzkonzentration liegt also in der Nähe dieser Zahlen.

Nach Ansinn[1]) lösen 10 ccm Vuzin biHCl 0,1 promill. 1,2 ccm Blut auf, also in einer Konzentration von 1 : 11 200. Nach Bieling[2]) ist die Grenzkonzentration für Vuzin biHCl 1 : 10 000. Alle diese Werte stimmen befriedigend überein.

Defibriniertes Schafsblut wurde mit $^1/_5$ seines Volumens Ringerlösung zersetzt, worin steigende Mengen Vuzin biHCl bzw. Eukupin biHCl gelöst waren. Die Röhrchen blieben 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, dann wurde das Resultat abgelesen. Beide Stoffe bewirkten in der Konzentration 1 : 1000 (im Gemisch Blut-Ringer) Hämolyse, in der Konzentration 1 : 1666 trat keine Hämolyse auf. Die Anwesenheit von Serum beschützt demnach die roten Blutkörperchen gegen die hämolytische Wirkung von Vuzin und Eukupin.

B. Veränderung des Blutfarbstoffes.

4 ccm Schafserythrocytenbrei wurde mit 6 ccm Ringerlösung vermischt, in welcher gelöst waren 100 mg Vuzin biHCl bzw. 100 mg Eukupin biHCl oder 100 mg Chinin HCl.

Vuzin und Eukupin verfärbten die entstehende Lösung binnen wenigen Minuten braun, Chinin machte nur Hämolyse; das Absorptionsspektrum in der letzteren Lösung zeigte die Oxyhämoglobinstreifen. Die mit Vuzin und Eukupin behandelten Lösungen wurden durch Filtrieren klar gemacht und das Filtrat spektroskopisch untersucht. Beide zeigten einen sehr deutlichen Absorptionsstreifen im Rot, unmittelbar neben der D-Linie, also mehr nach der violetten Seite zu als der Absorptionsstreifen des Methämoglobins in saurer bzw. neutraler Lösung, wie auch durch direkte Vergleichung beider Spektra zu sehen war. Übrigens waren keine Absorptionsstreifen sichtbar, nur war das sichtbare Spektrum an der violetten Seite verkürzt.

Dieses Absorptionsspektrum blieb in schwach saurer, neutraler und deutlich alkalischer Reaktion unverändert.

Wässerige Lösungen von Vuzin biHCl und Eukupin biHCl zeigen kein Absorptionsspektrum.

Das Spektrum stimmt demnach mit keinem der bekannten Absorptionsspektra von Blutfarbstoffderivaten überein. Speziell kann es sich weder um Methämoglobin noch um Hämatin handeln. In der Hitze übersättigte Chininlösung verwandelte das Oxyhämoglobin in dieselbe Verbindung.

Es erhob sich jetzt die Frage, ob die Chinolinderivate, welche bekanntlich Methämoglobinbildung bewirken sollen, wirkliches Methämoglobin

[1]) Ansinn, Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 20.

[2]) Bieling, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. 1918, S. 65.



oder auch denselben Stoff wie Chinin usw. bilden.

10 ccm von einer in der Kälte gesättigten Thallinsulfatlösung wurden zu 1 ccm Blutkörperchenbrei gesetzt. Die entstehende braune Lösung gab ein Absorptionsspektrum, welches genau mit dem des Nitritmethämoglobins in saurer Lösung übereinstimmte. Es scheint demnach die Bildung des oben beschriebenen Blutfarbstoffderivates, dessen Absorptionsspektrum in Abb 1 photographisch dargestellt ist, nur vom Chinin und seinen Derivaten zu erfolgen.

Andere China-Alkaloide.

Von Chinin ist es bekannt, daß es hämatolytisch wirken kann und in starken Konzentrationen den Blutfarbstoff verändert[1]). Es war bisher strittig, ob die gebildete Verbindung Methämoglobin ist oder nicht. Wie wir sahen, ist es derselbe Körper, den wir bei Vuzin und Eukupin entstehen sahen, also kein Methämoglobin.

Ob die anderen Alkaloide und ihre Derivate Wirkung auf das Blut besitzen, konnten wir aus der Literatur nicht feststellen.

[1]) Lit. bei Rohde in Heffters Handbuch.

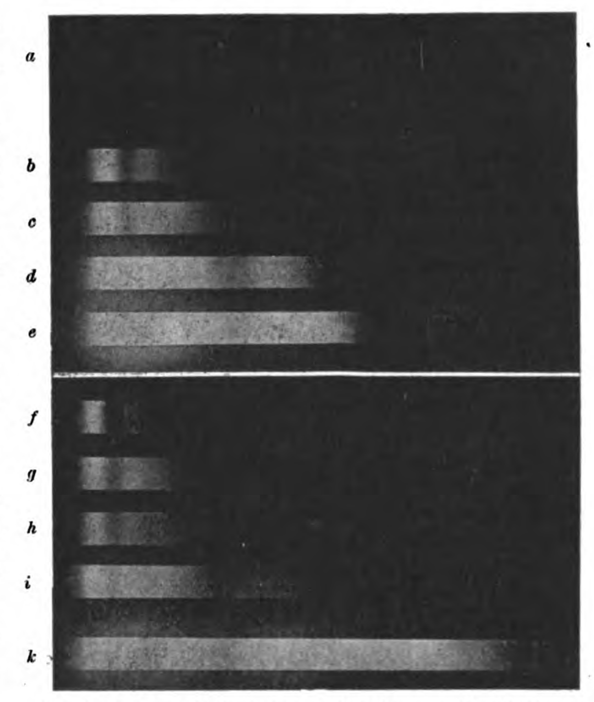


Abb. 1. Spektrenphotographien mit Hilfe von Dr. P. H. van Cittert (physikalisches Laboratorium der Reichsuniversität Utrecht), mit dem Spektrographen von Fuess (Glasprisma) hergestellt. Beleuchtung: Zeiß Bogenlampe. Panchromatische Platte. Es wurde ausgegangen von einer Stammlösung, welche erhalten war durch Mischung von 6 ccm gewaschenen Schafserythrocyten mit 54 ccm0,9 proz. Kochsalzlösung, worin 600 mg Vuzin biHCl gelöst waren. Die entstehende braune Flüssigkeit wurde geklärt durch Filtrieren und Zentrifugieren und reagierte sauer gegen Lackmus. Die alkalischen Lösungen wurden bereitet, indem zu einem Teil der Stammlösung so viel $n/_{10}$-Natronlauge zugefügt wurde, bis Lackmus stark gebläut wurde. Diese alkalischen Lösungen sind wieder schwach trübe. Die Stammlösung ließ beim Photographieren kein Licht durch. *a* Heliumspektrum (Geißlerröhre). *b* 2 mal verdünnte Stammlösung, sauer. Es besteht ein Absorptionsstreifen ungefähr von λ 620 bis λ 590. Von λ 560 ab nach dem violetten Ende zu zunehmende Lichtabsorption. Die D-Linie erscheint hell. *c* 3 mal verdünnte Stammlösung, sauer. Der Absorptionsstreifen befindet sich von λ 615 bis λ 600. Von λ 500 ab nach dem Violett zu dunkel. *d* 5 mal verdünnte Stammlösung, sauer. Der Absorptionsstreifen reicht von ungefähr λ 615 bis λ 605. Von ungefähr λ 430 nach dem Violett zu dunkel. *e* 10 mal verdünnte Stammlösung, sauer. Ein schwacher Absorptionsstreifen von λ 615 bis λ 610. Von λ 410 ab sind Violett und Ultraviolett, mit Ausnahme der Cyanlinien, dunkel. *f* 2 mal verdünnte Stammlösung, alkalisch. *g* und *h* 3 mal verdünnte Stammlösung, alkalisch. *i* 10 mal verdünnte Stammlösung, alkalisch. *k* Normales Spektrum (photographiert mit Wasser an Stelle der Farbstofflösungen). Es scheint auch hier ein ganz schwacher Streifen an derselben Stelle im Rot zu bestehen. Dieser muß von einer Verunreinigung des Glasgefäßes herrühren. Die zwei anderen dunkleren Partien sind die am wenigsten empfindlichen Stellen der panchromatischen Platte. Noch ein Teil des ultravioletten Spektrums ist hell.

IV. Einwirkung auf den Kreislauf.

Über die Kreislaufswirkung der untersuchten Alkaloide liegen bisher nur wenige Angaben vor.

Hoffmann[1]) spritzte Vuzin biHCl in $^1/_2$ proz. wäßriger Lösung bei Kaninchen von etwa 2 kg langsam intravenös ein. Dosen unter 5 mg waren wirkungslos, 5 mg bewirkte mäßige Blutdrucksenkung, Pulsverlangsamung und Vergrößerung der Pulsamplitude, 10—15 mg wirkten deutlicher, aber das Tier erholte sich noch, 35 mg waren tödlich. Wurde vorher Atropin eingespritzt, dann war die Art der Wirkung dieselbe, nur waren schon kleinere Dosen wirksam. „Genauere Untersuchungen lehren, daß es sich im wesentlichen um eine unmittelbare Herzwirkung handelt.“ Bei einem Hunde von 12 kg wirkte eine intravenöse Einspritzung von 100 mg Vuzin biHCl blutdrucksenkend. Bei zwei von den Versuchstieren war. die Blase mit Blut gefüllt. Bei langsamem intravenösen Einlauf aus einer Bürette wurden größere Dosen vertragen.

Bei subcutaner Einspritzung hatte 25 mg Vuzin biHCl kaum einen Einfluß auf den Blutdruck.

Ansinn[2]) spritzte bei einem mittelgroßen Schäferhund intravenös zunächst 100 mg, 48 Stunden später noch 900 mg Vuzin biHCl in 900 ccm physiologischer Kochsalzlösung ein. Danach sah er keine krankhaften Erscheinungen auftreten. Hoffmann[1]) behandelte zwei Patienten mit intravenöser Einspritzung von Vuzin biHCl. Der eine bekam an 3 aufeinanderfolgenden Tagen 160, 300 und 400 mg in 10 bis 20 ccm Wasser gelöst. Nach der Einspritzung trat Schüttelfrost und Temperatursteigerung bis über 39° ein. Daß beide Patienten „bald zum Exitus kamen“, schreibt Hoffmann ihrer Pyämie zu.

Loeser[3]) spritzte bei zwei Patienten an 3 aufeinanderfolgenden Tagen 10, 20 und 30 ccm einer 1 proz. wäßrigen Vuzinlösung intravenös ein. Einmal spritzte er subcutan 50 ccm einer 10 proz. wäßrigen Lösung ein. Die Patienten blieben (mindestens zwei Tage) am Leben.

Wir werden in den folgenden Abschnitten unsere Versuche mit Vuzin und Eukupin auf das isolierte Froschherz, das isolierte Säugetierherz, auf die Blutgefäße von Fröschen und Säugetieren, die Lungengefäße und Coronargefäße besprechen und schließlich die Wirkung an intakten Tieren schildern. Danach werden wir kurz die erhaltenen Resultate vergleichen mit dem, was bisher über die physiologische Wirkung anderer Chinaalkaloide und deren Derivaten bekannt ist.

A. Versuche am isolierten Froschherzen.

Herzen von großen Exemplaren von Rana esculenta wurden an der Straubkanüle mit Ringerlösung bzw. Blutkörperchensuspension, Serum oder defibriniertem Blute untersucht. Die Lösung wurde nach einer Normalperiode durch die zu untersuchende Giftlösung in derselben Flüssigkeit ersetzt. Stets war das Flüssigkeitsvolum 1 ccm; während des ganzen Versuches wurde durch die Flüssigkeit ein Luftstrom geleitet. Im ganzen wurden 69 Froschherzen zu den Versuchen benutzt.

[1]) Hoffmann, Zentralbl. f. Chir. 1918, Nr. 51.
[2]) Ansinn, Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 531.
[3]) Loeser, Zentralbl. f. Gynäkologie 1918, S. 697.



Versuche mit Ringerscher Flüssigkeit.

Die Versuchsergebnisse sind in Tabelle III zusammengestellt und werden durch Abb. 2—4 veranschaulicht.

Tabelle III. Vuzin und Eukupin in 1 ccm Ringerscher Flüssigkeit gelöst.

Konzentration	Vuzin biHCl	Eukupin biHCl
1:10000000	2 mal kein Einfluß.	1 mal kein Einfluß.
1:5000000	3 mal Verkleinerung der Kontraktionen durch Abnahme sowohl von Diast. wie von Syst. 1 mal vorher Vergrößerung. 1 mal auch unregelmäßig. 1 mal nur unregelmäßig.	
1:2000000	1 mal kein Einfluß.	
1:1000000	2 mal Verkleinerung der Kontraktionen durch Abnahme sowohl von Diast. wie von Syst. In einem Fall schließlich sino-auriculärer Block.	1 mal geringe Verkleinerung der Kontraktionen durch Abnahme der Syst., später Block.
1:500000	1 mal kein Einfluß. 1 mal unregelmäßig, danach träge. 1 mal Verkleinerung durch Abnahme sowohl von Diast. wie von Syst.	
1:150000	1 mal unregelmäßig.	
1:100000	1 mal Verkleinerung durch Abnahme sowohl von Diast. wie von Syst. 1 mal Verlangsamung.	2 mal kein Einfluß.
1:50000	1 mal Verkleinerung durch Abnahme sowohl von Diast. wie von Syst.	1 mal Verkleinerung durch Abnahme sowohl von Diast. wie von Syst. 1 mal Verkleinerung durch Abnahme ausschl. d. Syst.
1:30000	1 mal Verkleinerung durch Abnahme sowohl von Diast. wie von Syst.	
1:20000	1 mal Verkleinerung durch Abnahme sowohl von Diast. wie von Syst., am Ende Block.	
1:15000	1 mal Verkleinerung, darauf Pulsus alternans, am Ende Block.	
1:10000	Stets Verkleinerung, darauf Pulsus alternans, am Ende Block, zuweilen am Ende Stillstand.	5 mal Verkleinerung, hauptsächlich durch Abnahme der Syst., am Ende immer Block, zuweil. Stillstand.
1:1500	Schnelle Abnahme der Kontraktionen, nach einigen Sekunden Stillstand der Ventrikel in Syst. oder Mittelstand (4 mal). 1 mal standen die Atria zuerst still.	3 mal schnelle Abnahme der Syst. mit Stillstand in Diast. nach einigen Sekunden.



Vuzin und Eukupin in Serum gelöst.

Hierfür wurde Pferdeserum benutzt, welches durch Verdünnung mit der halben Menge Wasser frosch-isotonisch gemacht war.

Vuzin biHCl 1 : 10 000 wirkte einmal ungefähr ebenso stark wie die Lösung 1 : 20 000 in Ringer, einmal schwächer, dabei entsprach die Wirkung ungefähr der einer Vuzinlösung 1 : 30 000 in Ringer.

Eukupin biHCl 1 : 10 000 wirkte weniger stark als dieselbe Konzentration in Ringer. 1 : 50 000 wirkte weniger stark als dieselbe Konzentration in Ringer.

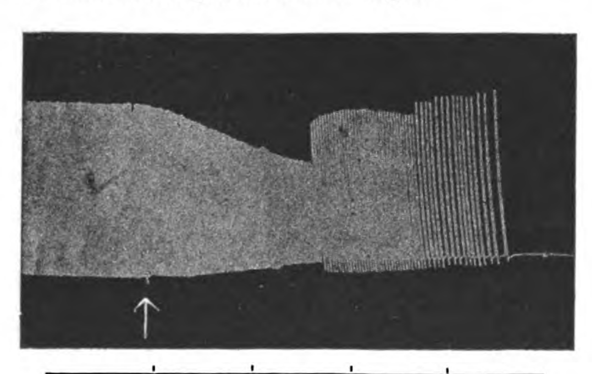
Vuzin und Eukupin gelöst in Blutkörperchensuspension.

Für diese Versuche wurden Schafsblutkörperchen gebraucht, welche in Frosch-Ringer suspendiert waren.

Hierbei besteht der Nachteil, daß in dieser, für die verwendeten Erythrocyten hypotonischen Lösung Vuzin und Eukupin ziemlich schnell partielle Hämolyse hervorrufen. Zu dem schädlichen Einfluß der Alkaloide addiert sich dann Kalivergiftung durch die nach der Hämolyse an Kalium angereicherte Flüssigkeit. Diese letzte Schädigung muß indessen mit einer Blutkörperchensuspension ohne Vuzin und Eukupin, worin keine Hämolyse hervorgetreten ist, auszuwaschen sein. Da dieses in meinen Versuchen nicht der Fall war (siehe unten), so läßt sich dieser Versuchsfehler hier ausschließen.

Vuzin biHCl 1 : 10 000 wirkte langsamer als eine Lösung von gleicher Stärke in Ringer, die Wirkung stimmte ungefähr überein mit der einer Lösung von 1 : 15 000 in Ringer.

Eukupin biHCl 1 : 10 000 wirkte schneller als in Serum, aber nur wenig oder nicht langsamer als in Ringer. 1 : 50 000 wirkte ungefähr ebenso stark wie in Serum, und langsamer als in Ringer.



5 Minuten.

Abb. 2. Froschherz an der Straubkanüle. Beim Pfeil wird der 1 ccm Ringer durch 1 ccm Eukupin biHCl 1: 10 000 in Ringer ersetzt. Sofort nehmen die Konzentrationen an Größe ab. Nach 105 Sekunden tritt Herzblock ein, 60 Sekunden später eine weitere plötzliche Verlangsamung (vermutlich geht der 1:2 Rhythmus in 1 : 3 über). Nach einer weiteren Verlangsamung steht der Ventrikel 3′ 40″ nach der Eukupinzufuhr plötzlich in Diastole still. Dieses ist nicht der gewöhnliche Verlauf, meist werden die Kontraktionen allmählich kleiner bis zum völligen Stillstand.

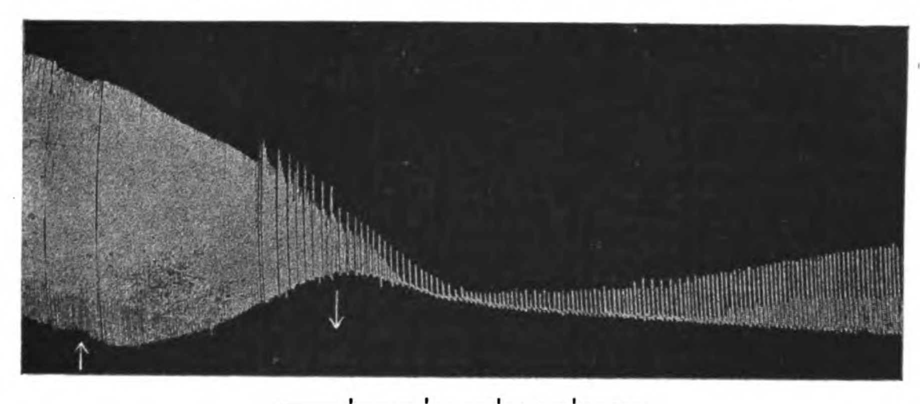
Vuzin und Eukupin in defibriniertem Blute gelöst.

Hierzu wurde defibriniertes Katzenblut verwendet, welches mit der halben Menge Wasser verdünnt war.

Vuzin biHCl 1 : 10 000 wirkte ungefähr ebenso stark wie eine Lösung von 1 : 50 000 bis 1 : 30 000 in Ringer.

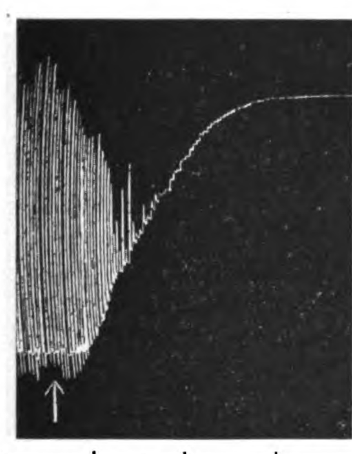
Eukupin biHCl 1:10 000 wirkte langsamer als in Serum, 1 : 50 000 hatte nur eine minimale Wirkung.

Das Herz entzieht



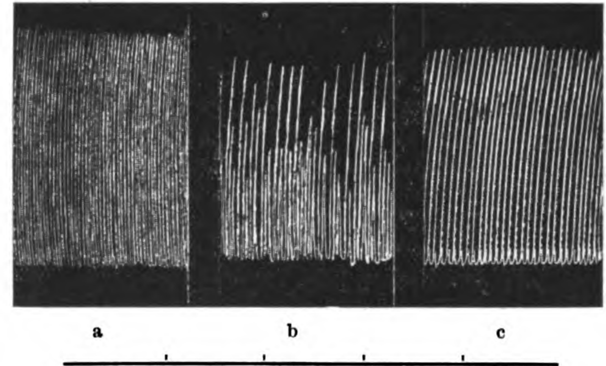
5 Minuten.

Abb. 3. Froschherz an der Straubkanüle. Beim ↑ wird die Ringerlösung durch Vuzin biHCl 1:10 000 in Ringer ersetzt. Unmittelbar darauf Abnahme der Kontraktionsgröße, nach 2′ 20″ beginnen Schläge auszufallen. Das Herz geht etwas in systolischen Stand über. Beim ↓ (3′ 20″ nach der Giftzufuhr) wird die Vuzinlösung durch reine Ringerlösung ersetzt. Die Abnahme der Kontraktionen geht noch eine Zeitlang weiter, es tritt Block ein, die Kontraktionen werden darauf wieder kleiner, der Ventrikel geht mehr in diastolischen Stand, dann nehmen aber die Kontraktionen wieder langsam an Größe zu, und der totale Block wird wieder partiell. Es ist dies einer der wenigen Versuche, wo die Wirkung des Vuzins auf das Froschherz durch Auswaschen in geringem Maße verbessert werden konnte.



4 Minuten.

Abb. 4. Froschherz an der Straubkanüle. Beim ↑ wird die Ringerlösung ersetzt durch Vuzin biHCl 1:1500 in Ringer. Unmittelbar darauf Abnahme der Kontraktionsgröße. Nach 45″ ist diese praktisch = 0. Darauf geht der Ventrikel in maximale systolische Contractur über.



a b c

5 Minuten.

Abb. 5. Froschherz an der Straubkanüle. *a* Normalperiode Pulsfrequenz 28 pro Minute. In der Kanüle 1 ccm Pferdeserum mit Wasser auf $^2/_3$ verdünnt. *b* Nachdem während 12 Minuten in der Kanüle Vuzin biHCl 1:10 000 in $^2/_3$ Pferdeserum eingewirkt hatte, wurde kurz vor der Aufnahme dieses Kurvenabschnittes reines Pferdeserum ($^2/_3$) eingefüllt. Die Kontraktionen sind sehr unregelmäßig, die Kontraktionshöhe ist nur wenig vermindert. *c* Nach 27 Minuten langem Waschen mit wiederholt gewechseltem Serum. Die Kontraktionshöhe ist ungefähr wieder dieselbe als in der Normalperiode, die Plusfrequenz beträgt 15 pro Minute. Herzblock.

Vuzin und Eukupin aus seinen Lösungen. Folgende Tabelle gibt an, in welchem Grade dieses ungefähr der Fall ist. Bei dem betreffenden Versuche blieb die Lösung jeweils 10 Minuten in Berührung mit jedem Herzen.

Tabelle IV.

Konzentration	In Ringerscher Flüssigkeit		In Serum		In Blutkörperchensuspension		Im Blut Eukupin biHCl
	Vuzin biHCl	Eukupin biHCl	Vuzin biHCl	Eukupin biHCl	Vuzin biHCl	Eukupin biHCl	
1:10000	Wird durch ein Herz vollständig unwirksam gemacht.	Um alles Eukupin der Lösung zu entziehen, sind mindestens 5 aufeinanderfolgende Herzen nötig.	Wird durch ein Herz vollkommen unwirksam gemacht.	Die Wirkung auf das zweite Herz ist noch stärker als die auf das zweite Herz bei Verwendung von Ringerlösung.	Wird durch das erste Herz nicht vollständig unwirksam gemacht für das zweite Herz.	Wirkung auf das zweite Herz ist noch stärker als die auf das zweite Herz in Ringerlösung.	Wirkt auf das zweite Herz ungefähr ebenso stark als auf das zweite Herz in Ringerlösung.
1:1500	Wird durch das erste Herz nicht vollständig unwirksam gemacht. Die Wirkung auf das zweite Herz entspricht ungefähr einer Lösung 1:50000—1:100000.						

Versuche über die Auswaschbarkeit von Vuzin und Eukupin aus dem Herzen.

Vuzin biHCl. Durch Auswaschen mit Ringerscher Flüssigkeit gelang es niemals, die kleiner gewordenen Herzkontraktionen wieder in beträchtlichem Maße zu vergrößern. Geringe Verbesserung kam allerdings vor, wie Fig. 3 veranschaulicht. Auch glückte es nicht, Leitungsstörungen wieder rückgängig zu machen oder den eingetretenen Herzstillstand aufzuheben. Die Waschflüssigkeit war auf ein zweites Herz unwirksam.

Waschen mit Serum hatte einmal keinen Effekt, einmal trat eine partielle Erholung ein (Abb. 5). Das Waschserum wirkte auf ein neues Herz schädigend. Auswaschen mit Blutkörperchensuspension war entweder ohne Wirkung oder hatte nur geringen Effekt. Hieraus ergibt sich, daß, wenn in Versuchen mit Blutkörperchensuspension durch Hämolyse eine Kaliwirkung aufgetreten war, diese nur von sehr geringer Bedeutung gewesen sein kann. In den Auswaschversuchen mit Blutkörperchen war es jedoch immerhin deutlich, daß Vuzin dem Herzen entzogen wurde, denn die Blutkörperchen, mit denen gewaschen worden war, waren imstande, ein neues Herz zu schädigen.

Durch Waschen mit Blut konnte einmal vollständige, zweimal teilweise Wiederherstellung der Herzfunktion erzielt werden. Das Blut, mit welchem gewaschen worden war, wirkte nicht auf ein folgendes Herz.

Eukupin biHCl. Durch Waschen mit Ringerflüssigkeit konnte einmal ein stillstehendes Herz wieder gerade zum Schlagen gebracht werden, stand danach aber wieder still. Einmal trat vielleicht eine geringe Verbesserung der Tätigkeit auf, die übrigen 6 Male war kein Effekt zu sehen. Die Ringerflüssigkeit, mit welcher gewaschen wurde, hatte einmal keinen, einmal eine schwache Wirkung auf ein neues Herz. Durch Waschen mit Serum trat einmal vollkommene, einmal teilweise, einmal geringe und einmal gar keine Wiederherstellung der Funktion ein. Das Serum, womit gewaschen war, hatte auf ein neues Herz keinen Einfluß.

Waschen mit Blutkörperchensuspension hatte niemals einen günstigen Effekt. (Auch hier kann daher keine Rede von Kalischädigung sein.) Die Suspension, mit welcher gewaschen wurde, wirkte einmal nicht, einmal schwach auf ein neues Herz ein.

Waschen mit defibriniertem Blut blieb alle (4) Male ohne Wirkung. Das Blut, mit welchem gewaschen wurde, hatte auf ein neues Herz keine Wirkung.

Vorherige Vuzinvergiftung machte das Froschherz empfindlicher gegen die schädliche Wirkung von Adrenalin. Während vor der Vuzinvergiftung eine Konzentration von 1 : 10 000 gerade schädlich auf das Herz wirkte, war nach der Vuzinvergiftung bereits mit einer Adrenalinlösung von 1 : 200 000 ein nachteiliger Einfluß zu erkennen.

Aus den oben geschilderten Versuchen ergibt sich folgendes:

In frosch-isotonischer Ringerlösung gelöst wirkt Vuzin biHCl von einer Konzentration von 1 : 150 000 (absolute Menge 0,007 mg), Eukupin von einer Konzentration von 1 : 50 000 an (absolute Menge 0,020 mg) mit Sicherheit schädlich auf das an der Straubkanüle schlagende, überlebende Eskulentenherz. Bei stärkerer Verdünnung (bis 1 : 5 000 000 bzw. 1 : 1 000 000) war manchmal noch ein schädlicher Einfluß zu erkennen. Erregende Wirkungen kamen bei keinem der beiden Alkaloide zur Beobachtung.

Die Schädigung äußerte sich stets in einer Verkleinerung der Kontraktionen, bei größeren Dosen gefolgt durch Pulsus alternans und Block, bei noch größeren Dosen (1 : 10 000—1 : 1500) trat danach, oder manchmal schon direkt, Herzstillstand ein, bei der Vuzinvergiftung in Systole, bei Eukupinvergiftung in Diastole. Frequenzänderungen traten, abgesehen von den Leitungsstörungen, niemals auf.

In Blutkörperchensuspension gelöst, war die Wirkung beider Alkaloide deutlich schwächer, in Serum gelöst noch schwächer, in defibriniertem Blute gelöst am meisten abgeschwächt. Auch hieraus ergibt sich also, daß Blutkörperchen Vuzin und Eukupin zu binden imstande sind. Serum hat ein noch stärkeres Bindungsvermögen als Blutkörperchen.

Mit Ringerscher Flüssigkeit ließen sich die beiden Alkaloide überhaupt nicht (Vuzin) oder nur wenig (Eukupin) aus dem vergifteten Herzen auswaschen. Mit Blutkörperchen, Serum und defibriniertem Blute glückte dies im allgemeinen etwas besser, aber nicht vollkommen. Es findet also eine Bindung der beiden Alkaloide an das Herz statt; diese Bindung an das Herz ist fester, als die an Serum oder Blutkörperchen.

B. Versuche am isolierten Säugetierherzen.

8 Kaninchenherzen wurden nach der Methode von Langendorff mit Locke-Ringerscher Flüssigkeit durchströmt, welche dann durch eine Lösung von Vuzin oder Eukupin in Locke-Ringer ersetzt wurde. Es wurden die Kontraktionen eines Vorhofes und eines Ventrikels mit



zwei Hebeln registriert. Die Flüssigkeit, welche die Coronargefäße durchströmt hatte und aus der V. cava abfloß, wurde in einer Stromuhr von Condon aufgefangen, wodurch die Durchströmungsgeschwindigkeit graphisch aufgezeichnet werden konnte. Als Beispiel möge das folgende Versuchsprotokoll angeführt werden:

III. Kaninchenherz. Flüssigkeitsdruck 77 cm.

Zeit nach Anfang der graphischen Registrierung	Höhe der Kontraktionen		Durchströmungsgeschwindigkeit 6,6 cmm in Sekund.	Bemerkungen
	Vorhof	Ventrikel		
0—1′30″	3 mm	$10\frac{1}{2}$ mm	20	
1′30″				Vuzin 1 : 1000000.
5′	$2\frac{1}{2}$ mm	$8\frac{1}{2}$ mm	22	Locke-Ringer.
11′	3 mm	$11\frac{1}{2}$ mm	22	Vuzin 1 : 100000.
16′	$2\frac{1}{2}$ mm	$7\frac{1}{2}$ mm		
16′40″			27	Locke-Ringer.
21′	1 mm	6 mm		Einzelne Schläge fallen aus in immer schneller. Tempo.
27′40″			26	Vuzin 1 : 10000.
24′			31	sino-auriculär. Block
25′10″	Stillstand gehen noch weiter in Systole.			

Im ganzen wurden 8 Kaninchenherzen durchströmt. Die Resultate sind in Tabelle V zusammengefaßt.

Tabelle V.

Langendorff. Kaninchenherzen, 8 Versuche. Locke-Ringer-Durchströmung.

		Frequenz	Vorhofskontraktionen	Ventrikelkontraktionen	Durchströmung der Coronargefäße.
Vuzin biHCl	1 : 1 000 000	Nicht erheblich verändert (nur kurz vor Stillstand Verlangsamung).	1 mal größer, auswaschbar. 2 mal kleiner, 1 mal auswaschbar, 1 mal nicht auswaschbar.	2 mal kleiner, 1 mal nicht auswaschbar, 1 mal auswaschbar, wonach größer als vor der Zufuhr.	1 mal unverändert, 2 mal vermindert, nicht auswaschbar.
	1 : 100 000		3 mal kleiner, 1 mal teilweise auswaschbar, 1 mal nicht auswaschbar, 1 mal ?	1 mal kleiner, 1 mal kleiner nach vorangehender Vergrößerung.	3 mal vermindert, nicht auswaschbar.
	1 : 10 000		3 mal kleiner bis zum systolisch. Stillstand. 1 mal nicht auswaschbar.	3 mal kleiner bis zum systolischen Stillstand, 1 mal nicht auswaschbar.	3 mal vermindert, 1 mal nicht auswaschbar.



Tabelle V (Fortsetzung).

		Frequenz	Vorhofskontraktionen	Ventrikelkontraktionen	Durchströmung der Coronargefäße.
Eukupin biHCl	1 : 1 000 000	Nicht erheblich verändert (nur kurz vor Stillstand Verlangsamung).	1 mal klein. nach vorangehender Vergrößerung, nicht auswaschbar. 1 mal unregelmäßig.	1 mal kleiner, auswaschbar, danach größer als vorher, 1 mal kleiner und unregelmäßig.	3 mal vermindert, 1 mal auswaschbar, 1 mal nicht auswaschbar, 1 mal ? (Registrierung unvollständig.)
	1 : 100 000		1 mal kleiner bis zum systolisch. Stillstand, nicht auswaschbar.	1 mal kleiner, nicht auswaschbar, 1 mal kleiner bis zum systolischen Stillstand.	1 mal vermindert, nicht auswaschbar.
	1 : 10 000		1 mal stillstehendes Herz noch mehr in Systole.	1 mal kleiner und unregelmäßig bis zum systolischen Stillstand. 1 mal kleiner bis zum systolischen Stillstand, nicht auswaschbar. 1 mal stillstehendes Herz noch mehr in Systole.	2 mal vermindert, 1 mal nicht auswaschbar, 1 mal ? (Registrierung unvollständig.)

Außerdem wurden noch zwei Versuche angestellt, in denen je ein Katzenherz mit Katzenblut durchströmt wurde, welchem Vuzin biHCl bzw. Eukupin biHCl zugefügt war.

Als Beispiel sei hier das folgende Protokoll angeführt:

Katzenherz — Katzenblut.
Blutdruck: 165 mm Quecksilber.
Versuchsanordnung nach Gottlieb und Magnus.

Zeit nach Beginn der Registrierung	Größe der Kontraktionen		Durchfluß durch die Coronargefäße pro Minute	Bemerkungen
	Vorhof	Ventrikel		
± 5′	11 mm	24 mm	20 Tropfen	Eukupin 1 : 100 000
12′	$1^1/_2$ mm	5 mm	20 „	Normales Blut.
16′	3 mm	7 mm	20 „	Eukupin 1 : 10 000.
44′	0	$^1/_2$ mm	20 „	Ventrikel in Systole, träge (39), normales Blut.
64′	$^1/_4$ mm	2 mm	8 „	Frequenz 39.

Die Resultate dieser Versuche in Tabellenform sind folgende:

Katzenherz 2 Versuche. Durchströmung mit Katzenblut.

Tabelle VI.

		Frequenz	Vorhofs-kontraktionen	Ventrikel-kontraktionen	Durchfluß durch die Coronargefäße
Vuzin biHCl	1:100000	Unverändert.	1 mal kleiner, teilweise auswaschbar.	Flimmert.	
	1:10000	Unverändert.	1 mal kleiner.		
Eukupin biHCl	1:100000	Unverändert.	1 mal kleiner, teilweise auswaschbar.	1 mal kleiner, teilweise auswaschb.	Unverändert.
	1:10000	Vermindert.	1 mal kleiner bis zum Stillstand. teilweise auswaschbar.	1 mal kleiner, teilweise auswaschbar.	Anfangs unverändert, erst während des Auswaschens vermindert.

Aus diesen Tabellen ergibt sich folgendes:

Sowohl Vuzin biHCl als Eukupin biHCl wirken auf das Säugetierherz am Langendorffapparat schädigend, mit Sicherheit in einer Konzentration von 1 : 100 000 und stärker, 1 : 10 000 bewirkt stets Stillstand in Systole. In einer Konzentration von 1 : 1 000 000 verursachen sie manchmal eine Verstärkung der Kontraktionen entweder direkt oder nach dem Auswaschen mit Locke - Ringerscher Flüssigkeit.

Schädigungen des Herzens, welche von Konzentrationen von 1 : 100 000 und stärker hervorgerufen sind, lassen sich nicht oder nur teilweise auswaschen. Die, welche durch Konzentrationen von 1:1000000 hervorgerufen sind, lassen sich manchmal durch Locke - Ringersche Flüssigkeit vollständig auswaschen.

In defibriniertem Blute gelöst ist die Wirkung der beiden Alkaloide schwächer als in Locke - Ringerscher Flüssigkeit. Durch Auswaschen mit Blut ist die Wirkung teilweise reversibel.

In einem der Versuche, in welchem die Ventrikel flimmerten, glückte es nicht, durch Zufuhr von Vuzin biHCl 1 : 100 000 und 1 : 10 000 eine Verbesserung der Schlagfolge hervorzurufen.

C. Einfluß auf die Blutgefäße.

a) Gefäße des großen Kreislaufes (Abb. 6—8).

1. Versuche am Läwen-Trendelenburgschen Froschpräparat.

Große Exemplare von Rana esculenta wurden abwechselnd durchströmt mit einer Ringerlösung und verschiedenen Konzentrationen von Vuzin und Eukupin biHCl in Ringer, welche aus zwei Mariotteschen Flaschen durch ein T-Stück mit der Aortakanüle in Verbindung standen.



2. *Durchströmung des Kaninchenohres nach Krawkow-Bissenski*[1]).

Nach dieser Methode wurden 4 Kaninchenohren mit Vuzin biHCl und 6 mit Eukupin biHCl durchströmt, die Anordnung der Mariotteschen Flaschen war die gleiche wie bei den Froschversuchen.

Die Resultate dieser Versuche sind in nachfolgender Tabelle zusammengestellt (S. 276).

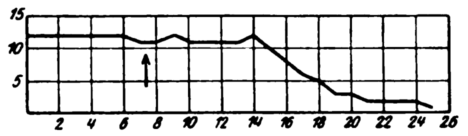


Abb. 6. Durchströmung eines Kaninchenohrs, anfangs mit Ringerscher Flüssigkeit. Beim ↑ wird auf Vuzin biHCl 1 : 10 000 in Ringer umgestellt. Nach 7 Minuten beginnt die Gefäßverengerung (weil erst noch die Ringerflüssigkeit durch die Kanüle durchströmen muß, ehe die Vuzinlösung die Blutgefäße erreicht). Zeit in Minuten, Tropfenzahl pro Minute, welche aus den Venen läuft.

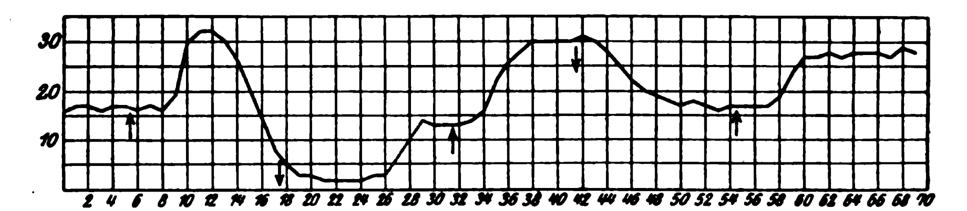


Abb. 7. Durchströmung eines Kaninchenohrs mit Ringer. Beim ↑ wird jeweils auf Vuzin biHCl 1 : 10 000 in Ringer umgestellt, beim ↓ wird wieder reine Ringerlösung durchgeleitet. Zwischen 26 und 30 verstreicht ungefähr eine Stunde. Zeit in Minuten, Tropfenzahl pro Minute aus den Venen. Das erste Mal tritt nach Vuzin eine anfängliche Gefäßerweiterung auf, der eine deutliche Verengerung folgt. Ein zweites und drittes Mal ist ausschließlich Gefäßerweiterung eingetreten.

Aus den Versuchen ergibt sich, daß Vuzin biHCl auf Blutgefäße, welche unabhängig vom Zentralnervensystem sind, und zwar sowohl von Kalt- als von Warmblütern, verengernd einwirkt, von einer Konzentration von 1 : 100 000 ab und stärker (Abb. 6). Jedoch tritt manchmal beim Warmblüter eine vorhergehende Gefäßerweiterung ein (Abb. 7). In einem Versuch trat bei wiederholter Einwirkung von Vuzin 1 : 10 000 nur allein die Gefäßerweiterung auf (Abb. 7).

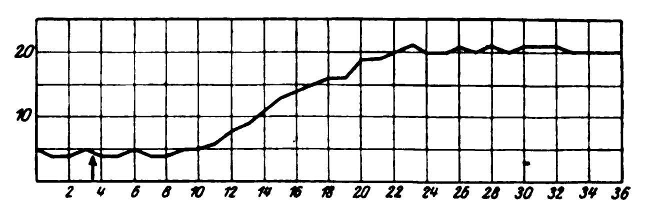


Abb. 8. Durchströmung eines Kaninchenohrs mit Ringerlösung. Beim ↑ wird auf Eukupin-biHCl 1 : 10 000 in Ringer umgestellt. Zeit in Minuten, Tropfenzahl pro Minute. Nach 7 Minuten tritt Gefäßerweiterung ein.

Eukupin biHCl dagegen hatte bei den Versuchen am Läwen-Trendelenburgschen Präparate kaltblütiger Tiere keinen Einfluß auf die Blutgefäße[2]). Bei warmblütigen Tieren bewirkte Eukupin dagegen von

[1]) Zitiert nach Rischbieter, Zeitschr. f. exp. Med. 1, 355. 1913.

[2]) In anderen Versuchen (s. Abschnitt über Nervensystem und Nervenmuskelpräparate) gab Eukupin biHCl 1 : 10 000 eine deutliche Gefäßerweiterung bei Fröschen, die indessen nicht quantitativ gemessen wurde.

Tabelle VII.

Konzentration	Vuzin biHCl		Eukupin biHCl	
	Frosch	Kaninchen	Frosch	Kaninchen
1 : 1 000 000	1 mal kein Einfluß.	1 mal kein Einfluß.		2 mal kein Einfluß.
1 : 100 000	1 mal deutliche Verengerung.	1 mal Verengerung nach vorhergehender Erweiterung, auswaschbar, 1 mal Verengerung, auswaschbar.		2 mal kein Einfluß.
1 : 50 000				1 mal kein Einfluß.
1 : 20 000				1 mal Erweiterung.
1 : 10 000 1. Mal	1 mal starke Verengerung, auswaschbar.	1 mal Verengerung, vorher starke Erweiterung, auswaschbar, 1 mal starke Verengerung, auswaschbar.	2 mal geringe Verengerung, nicht auswaschbar. (Durch Ödem verursacht?)	2 mal kein Einfluß, 1 mal vorübergehend geringe Verengerung, 1 mal Erweiterung, 2 mal starke Erweiterung, auswaschbar.
1 : 10 000 2. Mal	1 mal Verengerung, auswaschbar.	1 mal Erweiterung, auswaschbar [1]).		2 mal Erweiterung.
1 : 10 000 3. Mal		1 mal Erweiterung [1]).		
1 : 1000 1. Mal				1 mal Verengerung, auswaschbar [2]).
1 : 1000 2. Mal				1 mal Verengerung, auswaschbar [2]).

einer Konzentration 1 : 20 000 ab eine mehr oder weniger starke Gefäßerweiterung (Abb. 8).

Die Wirkung beider Alkaloide ist durch Auswaschen mit Ringerscher Flüssigkeit reversibel.

Aus den Versuchen am isolierten Kaninchenohr ergibt sich eine ziemlich stark individuell verschiedene Empfindlichkeit dieser Präparate.

3. *Plethysmographische Versuche an Organen bei intravenöser Einspritzung.*

Das Nierenvolumen wurde bei 4 Katzen von 1,35 bis 1,75 kg registriert, während Vuzin biHCl intravenös eingespritzt wurde; bei 2 Katzen von 1,56 und 1,55 kg wurde unter denselben Umständen das Beinvolumen registriert. Bei

[1]) In demselben Versuche, worin der ersten Verengerung eine starke Gefäßerweiterung vorausgeht.

[2]) In einem Versuch, wo 1 : 10 000 einflußlos war (sehr wenig empfindliches Präparat).



4 Katzen von 1,42 bis 2,2 kg wurde das Nierenvolumen, bei 4 Katzen von 1,5 bis 2,45 kg wurde das Beinvolumen registriert, während Eukupin biHCl intravenös eingespritzt wurde. Die Tiere wurden sämtlich in Äthernarkose decerebriert und auf einem geheizten Operationstisch befestigt, meist wurde künstliche Atmung angewendet. Das Beinvolumen wurde mit einem Glasplethysmographen, das Nierenvolumen mit einem Onkometer von Cohnheim-Roy in Verbindung mit einem Pistonrecorder oder einem Schlayerschen Volumschreiber aufgezeichnet. Gleichzeitig wurde der Blutdruck registriert usw. (Für weitere Einzelheiten sei nach dem Abschnitt: intravenöse Einspritzung, S. 285, verwiesen.)

Die folgende Tabelle gibt die Ergebnisse dieser graphischen Versuche wieder:

Tabelle VIII.

Giftmenge	Vuzin		Eukupin	
	Nierenvolum	Beinvolum	Nierenvolum	Beinvolum
0,1 mg	1 mal kein Einfluß (Blutdruck unverändert).			
1 mg	3 mal kein Einfluß (2 mal Blutdruck unverändert, 1 mal gesenkt).			3 mal kein Einfluß (immer Blutdrucksenkung), 4 mal Zunahme (immer Blutdrucksenkung).
5 mg	2 mal kein Einfluß (auch Blutdruck unverändert), 16 mal Abnahme (immer Blutdrucksenkung).	3 mal kein Einfluß (auch Blutdruck unverändert), 2 mal Abnahme (bei Blutdrucksenkung), 1 mal Zunahme (bei geringer Blutdrucksenkung).	3 mal kein Einfluß (2 mal Blutdrucksenkung 1 mal unbekannt), 4 mal Abnahme 2 mal Blutdrucksenkung, 2 mal unbekannt), 1 mal geringe Zunahme (Blutdrucksenkung).	3 mal kein Einfluß (immer Blutdrucksenkung), 4 mal Abnahme (immer Blutdrucksenkung), 2 mal Zunahme (immer Blutdrucksenkung).
10 mg			2 mal Abnahme (1 mal Blutdrucksenkung, 1 mal unbekannt).	3 mal kein Einfluß (immer Blutdsucksenkung), 1 mal Abnahme (bei Blutdrucksenkung).

Aus diesen Versuchen ergibt sich folgendes:

1. Vuzin. Nach sehr kleinen Dosen, welche den allgemeinen Blutdruck unbeeinflußt lassen, traten auch keine Änderungen der Gefäßweite in den Organen auf. Dosen, welche Blutdrucksenkung bewirken, rufen in der Mehrzahl der Fälle eine gleichzeitige Volumverminderung von Bein und Nieren hervor. Diese ist größtenteils passiv durch die Drucksenkung bedingt und geht parallel mit dem Wiederansteigen des arteriellen Druckes zurück. (Abb. 12.) Für eine aktive Gefäßverengerung, an welche man nach dem Ergebnis der Durchleitungsversuche hätte denken können (siehe Seite 274ff.), fand ich in den plethysmographischen Kurven keine sicheren Beweise. Falls vorhanden, ist sie jedenfalls sehr gering. Gefäßerweiterung wurde nur einmal am Bein nach 5 mg Vuzin gesehen, während der Blutdruck wenig sank.

2. Eukupin. Eukupin wirkt in Dosen von 1—5 mg deutlich gefäßerweiternd. In 6 Versuchen am Bein wurde trotz Blutdrucksenkung Zunahme des Beinvolumens registriert, einmal auch geringe Expansion der Niere bei Drucksenkung. Dazu kommen noch 11 Versuche, in denen trotz Blutdrucksenkung das Organvolum konstant blieb statt passiv abzunehmen. Die gefäßerweiternde Wirkung des Eukupins im plethysmographischen Versuch stimmt mit dem Ergebnis der Durchleitungsversuche am Kaninchenohr überein. Sie ist stärker an den Hautmuskelgefäßen als an den Nieren. Nach den Ergebnissen der Durchleitungsversuche ist der Angriffspunkt in der Gefäßwand gelegen. Ob daneben noch Einflüsse auf das Zentralnervensystem eine Rolle spielen, konnte nicht entschieden werden, da die plethysmographischen Ausschläge nach Vuzin und Eukupin nicht hochgradig genug sind, um mit Erfolg eine solche Analyse vornehmen zu können.

b) Lungengefäße.

Um den Einfluß von Vuzin und Eukupin auf die Bronchialmuskeln (worüber später) und die Lungengefäße zu untersuchen, wurden isolierte Katzenlungen am Brodieschen Durchblutungsapparat mit defibriniertem Blute durchströmt. Die Technik dieser Versuche ist in zwei Arbeiten aus dem hiesigen Institut von Magnus, Sorgdrager und Storm v. Leeuwen und von Modrakowsky ausführlich geschildert worden, so daß darauf verwiesen werden kann[1]).

In die Untersuchung wurde auch noch Chinin-HCl und Chinidin-HCl einbezogen. Im ganzen wurde mit 11 isolierten Lungen experimentiert. Als Beispiel für diese Versuche möge das folgende Protokoll dienen:

Versuch III. 12. IX. 1919. (Hierzu Abb. 9.)

In Äthernarkose wurde eine Katze aus der Carotis verblutet. Das Blut defibriniert. Darauf wurde in Äthernarkose eine zweite Katze von 2 kg aus der

[1]) Magnus, Sorgdrager und Storm v. Leeuwen, Arch. f. d. ges. Physiol. 155, 275. 1914. Modrakowski, Ibid. 158, 509. 1914.



Carotis verblutet, das Blut defibriniert und mit dem der vorigen Katze gemischt. Gesamtblutmenge 145 ccm. Bei der letzteren Katze wurde der Thorax geöffnet, das Perikard entfernt, der rechte Ventrikel eingeschnitten und durch die Öffnung eine mit Ringerscher Flüssigkeit gefüllte Kanüle bis in die A. pulmonalis vorgeschoben und hier durch eine Ligatur befestigt. Danach wurde die Herzspitze abgeschnitten und eine Kanüle durch die Mitralklappe in das linke Atrium gebracht und hier durch eine feste Ligatur um den Sulcus coronarius befestigt. Die Trachealkanüle des Brodie-Apparates wurde danach eingeführt, die Trachea oberhalb derselben abgeschnitten, die Aorta durchtrennt, das Lungenpräparat aus der Brusthöhle frei präpariert und in den Lungenplethysmographen gebracht. Inzwischen wurde stets künstliche Atmung durchgeführt.

Vorher war der Durchblutungsapparat mit dem defibrinierten unverdünnten Blute gefüllt. Dieses zirkulierte hierin ohne Lunge, um auf Körpertemperatur zu bleiben. Dieser Kreislauf wurde einen Augenblick unterbrochen, um die Lunge an den Apparat anzuschließen.

3^{h} 55′ Beginn der Durchströmung.

Registriert werden: das Lungenvolum (und also zu gleicher Zeit das Atemvolum), und das Niveau des Blutes im venösen Reservoir (und somit die Zahl der Pumpenschläge und die mit jedem Schlag ausgeworfene Blutmenge).

4^{h} Durchströmung gemessen 138 ccm pro Minute.

0,5 mg Adrenalin in $^{1}/_{2}$ ccm Wasser wird zugefügt.

4^{h} 5′ Durchströmung gemessen 180 ccm pro Minute.
berechnet 220 „ „ „
4^{h} 18′ Durchströmung gemessen 184 „ „ „
berechnet 220 „ „ „
4^{h} 35′ Durchströmung gemessen 180 „ „ „
berechnet 220 „ „ „

Bei einem arteriellen Druck von 28 mm Quecksilber und einer Temperatur von 36,5° des Blutes.

4^{h} 46′. Durchströmung 225 ccm pro Minute. Zusatz von 10 mg Vuzin biHCl in 1 ccm Flüssigkeit.

Nach 20 Sekunden sinkt das Niveau in dem venösen Reservoir (Gefäßverengerung). Durch Verkleinerung der Pumpschläge wird das Niveau wieder auf konstante Höhe gebracht, 10 Sekunden nach der Abnahme der Durchblutung kommt eine schnelle Senkung des Lungenvolumens und eine Abnahme des Atemvolumens (Verengerung der Bronchien) zustande.

4^{h} 49′ 30″ ist wieder ein Gleichgewichtszustand eingetreten. Die Durchströmung beträgt nun 124 ccm pro Minute.

4^{h} 50′ (s. Abb. 9). Von neuem Zusatz von 10 mg Vuzin biHCl; nach 40 Sekunden erfolgt wieder schnelle Abnahme der Durchströmung (nach einer kurz vorübergehenden Zunahme des Durchflusses). Noch vor dieser Abnahme der Durchströmung beginnen Atemvolumen und Lungenvolumen bereits abzunehmen.

4^{h} 52′ 30″ beträgt die Durchströmung 56 ccm pro Minute.

4^{h} 56′ plötzlich geringe Zunahme des Atemvolumens.

4^{h} 58′ Durchströmung 36 ccm pro Minute.

Von nun an fängt das Niveau im venösen Gefäße etwas zu steigen an, was jedes Mal durch Vergrößerung der Pumpschläge kompensiert wird. Auch das Lungenvolum nimmt langsam zu, das Atemvolum bleibt unverändert.

5^{h} 2′ Durchströmung 114 ccm pro Minute,
5^{h} 14′ „ 144 „ „ „
5^{h} 20′ „ 168 „ „ „
5^{h} 35′ „ 210 „ „ „

Der arterielle Druck, welcher durch das Quecksilberventil geregelt wird,

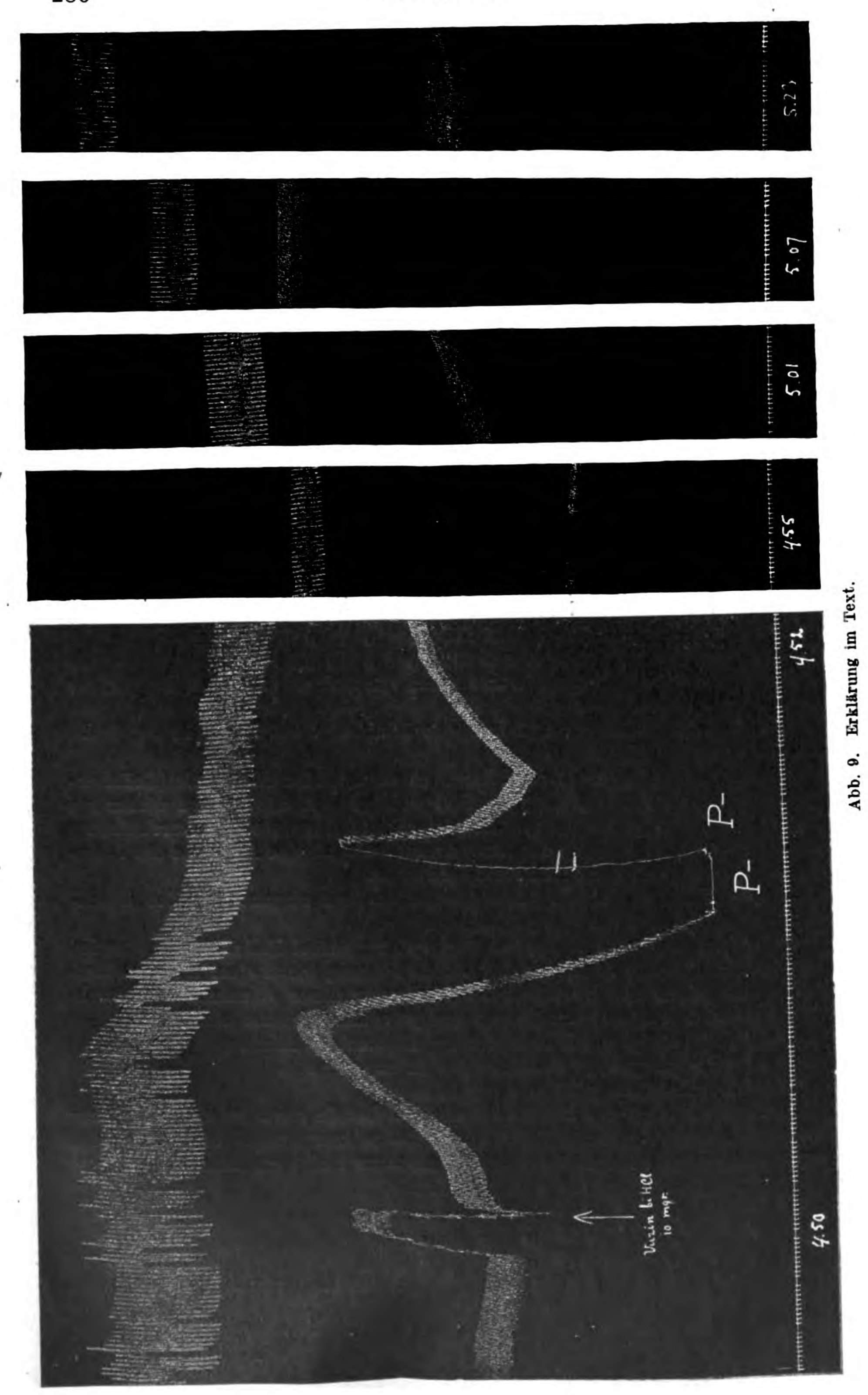


Abb. 9. Erklärung im Text.

ist spontan auf 26 mm Quecksilber gefallen, die Temperatur beträgt 37,5°. Versuch abgebrochen.

Die Lunge ist hellrosa; kollabiert schlecht. In dem unteren Teil der Trachea ein wenig Schaum. Bei Drücken überall leichtes Crepitieren zu fühlen. Auf der Schnittfläche ist in allen Lungenlappen eine mäßige Menge Ödemflüssigkeit abzudrücken.

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht der Veränderungen an den Lungengefäßen durch diese Alkaloide. Es handelte sich um Lungen von Katzen von 0,95—2,25 kg. Die Blutmenge betrug 80—145 ccm.

Tabelle IX.

Giftmenge	Vuzin biHCl 4 Lungen	Eukupin biHCl 6 Lungen	Chinin HCl 4 Lungen	Chinidin HCl 1 Lunge
1 mg	1 mal kein Einfluß	1 mal kein Einfluß		
2 mg			1 mal Erweiterung	
5 mg		1 mal minimale Erweiterung	1 mal Erweiterung	1 mal Erweiterung (zurückgehend) 1 mal Verengerung
10 mg	5 mal Verengerung (in 4 Präparaten) wobei: 2 mal vorhergehende Erweiterung (in 2 Präparaten) und 1 mal zurückgehend	1 mal geringe Erweiterung 7 mal Verengerung (in 6 Präparaten) wobei: 4 mal vorhergehende Erweiterung (in 4 Präparaten) und: 3 mal ganz (1 mal) oder teilweise zurückgehend (in 3 Präparaten)	6 mal Erweiterung (in 4 Präparaten) wobei: 1 mal zurückgehend 1 mal Verengerung	1 mal Erweiterung
14 mg	1 mal Verengerung			
20 mg			3 mal Erweiterung (in 3 Präparaten) wobei: 1 mal zurückgehend	1 mal Erweiterung

Das Ergebnis dieser Versuche ist folgendes:

Vuzin biHCl verengert die Lungengefäße, bisweilen geht eine schwache Gefäßerweiterung vorher.

Eukupin biHCl verengert im allgemeinen die Lungengefäße, bisweilen geht eine schwache Gefäßerweiterung voran, zweimal (am selben Präparat) trat allein Gefäßerweiterung auf.



Chinin-HCl erweitert im allgemeinen die Lungengefäße, ebenso Chinidin-HCl.

Auffallend ist, daß manchmal die Wirkung auf die Lungengefäße vollständig zurückgeht, ohne daß das Blut, in welchem das Gift gelöst ist, durch frisches Blut ersetzt wird.

Die in diesen Versuchen verwendeten Dosen von 5 und 10 mg stimmen ungefähr überein mit denen, welche bei Katzen intravenös eingespritzt wurden (siehe unten).

Auch die Blutmenge im Apparat stimmt ungefähr mit der Blutmenge einer großen Katze überein. Interessant ist der Gegensatz zwischen Vuzin und Eukupin, welche die Lungengefäße verengern, und Chinin und Chinidin, welche dieselben erweitern.

c) Coronargefäße.

Die Durchströmung der Coronargefäße wurde nach der von Dusser de Barenne[1]) beschriebenen Methode am isolierten Herz-Lungenkreislauf nach Starling mit leerschlagendem rechtem Herzen gemessen.

Hierbei wird das Blut aus dem venösen Reservoir direkt in die Arteria pulmonalis geleitet. Nachdem es die Lunge durchströmt hat, wird es durch das linke Herz in die Aorta und von da durch einen künstlichen Widerstand gepreßt, von wo es in das venöse Reservoir strömt, nachdem es eine Stromuhr passiert hat. Das rechte Herz schlägt hierbei leer, nur das Blut, das durch die Coronarvenen zugeführt wird, kommt in das rechte Atrium und wird von hier durch die Vena cava superior nach einem besonderen Reservoir abgeführt. Registriert wird die Zeit und das Minutenvolumen, während von Zeit zu Zeit das Stromvolumen durch die Coronargefäße gemessen wird.

Das Resultat der beiden Versuche, welche gemeinsam mit Dr. Dusser de Barenne angestellt wurden, geht aus den Protokollen I—II und den Abb. 10 und 11 hervor, in denen angegeben ist: das totale Minutenvolum des Herzens (—), das Stromvolum des großen Kreislaufes pro Minute (— — — — — —) und das Stromvolum der Coronargefäße (·—·—·—) pro Minute alle in Prozenten des ursprünglichen Wertes. Außerdem ist angegeben, welche Prozente des gesamten Stromvolums durch die Coronargefäße fließen (·····················).

Versuch I (Abb. 10).

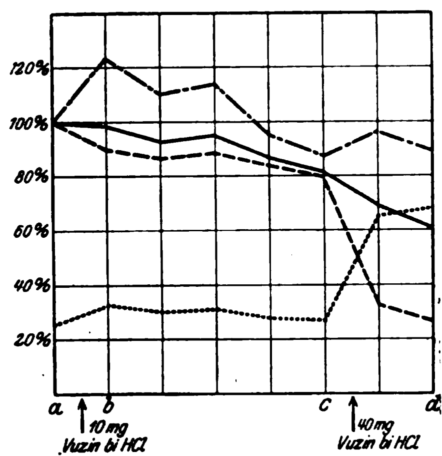
Arterieller Widerstand 81 mm Quecksilber, arterieller Blutdruck 128 mm Quecksilber. Venöse Zufuhr während des ganzen Versuches unter konstantem Druck. Hund von 9 kg. Gesamte Blutmenge 600 ccm.

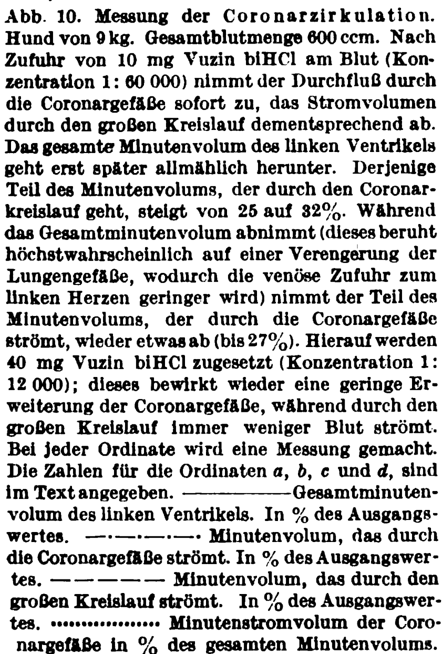
a) Normalperiode.

Minutenvolumen	großer Kreislauf	292,6 ccm = 100%
„	Coronargefäße	102,5 ccm = 100%
„	Total	395,1 ccm = 100%

[1]) Dusser de Barenne, Arch. f. d. ges. Physiol. 177, 217. 1919.






Abb. 10. Messung der Coronarzirkulation. Hund von 9 kg. Gesamtblutmenge 600 ccm. Nach Zufuhr von 10 mg Vuzin biHCl am Blut (Konzentration 1 : 60 000) nimmt der Durchfluß durch die Coronargefäße sofort zu, das Stromvolumen durch den großen Kreislauf dementsprechend ab. Das gesamte Minutenvolum des linken Ventrikels geht erst später allmählich herunter. Derjenige Teil des Minutenvolums, der durch den Coronarkreislauf geht, steigt von 25 auf 32%. Während das Gesamtminutenvolum abnimmt (dieses beruht höchstwahrscheinlich auf einer Verengerung der Lungengefäße, wodurch die venöse Zufuhr zum linken Herzen geringer wird) nimmt der Teil des Minutenvolums, der durch die Coronargefäße strömt, wieder etwas ab (bis 27%). Hierauf werden 40 mg Vuzin biHCl zugesetzt (Konzentration 1 : 12 000); dieses bewirkt wieder eine geringe Erweiterung der Coronargefäße, während durch den großen Kreislauf immer weniger Blut strömt. Bei jeder Ordinate wird eine Messung gemacht. Die Zahlen für die Ordinaten *a*, *b*, *c* und *d*, sind im Text angegeben. ———————Gesamtminutenvolum des linken Ventrikels. In % des Ausgangswertes. —·—·—·—· Minutenvolum, das durch die Coronargefäße strömt. In % des Ausgangswertes. — — — — — — Minutenvolum, das durch den großen Kreislauf strömt. In % des Ausgangswertes. ·················· Minutenstromvolum der Coronargefäße in % des gesamten Minutenvolums.

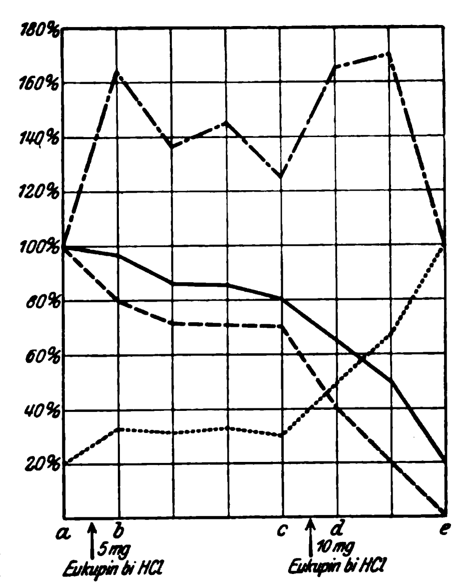


Abb. 11. Messung des Coronarkreislaufes. Hund von 3,5 kg. Gesamtblutmenge 450 ccm. Durch Zusatz von 5 mg Eukupin biHCl (Konzentration 1 : 90 000) wird eine beträchtliche Zunahme des Coronarkreislaufes bewirkt. (Bis 164% des Ausgangswertes.) Der Anteil des Gesamtminutenvolums, der durch die Coronargefäße geht, steigt von 20 auf 33%. Das Gesamtminutenvolum nimmt allmählich deutlich ab (Verengerung der Lungengefäße), durch die Coronargefäße geht aber dabei noch 30% des Gesamtminutenvolums. Nach Zusatz von 10 mg Eukupin biHCl (Konzentration 1 : 30 000) nimmt die absolute Blutmenge, welche durch die Coronargefäße strömt, noch weiter zu, während das Gesamtminutenvolum nunmehr schnell abnimmt. Schließlich geht durch den Widerstand des großen Kreislaufes überhaupt kein Blut mehr und alles vom Herzen ausgeworfene Blut strömt durch die Coronargefäße. Bei jeder Ordinate ist eine Messung gemacht. Die Zahlen für die Ordinaten *a*, *b*, *c*, *d* und *e* sind im Text angegeben.

b) 2 Min. nach Zufuhr von 10 mg Vuzin biHCl (Konzentration im Blut 1 : 60 000).

Minutenvolumen	großer Kreislauf	264,9 ccm =	90,5%
„	Coronargefäße	126,2 ccm =	123,1%
„	Total	391,1 ccm =	99%

c) 14 Min. nach diesem Zusatz:

Minutenvolumen	großer Kreislauf	234,1 ccm =	80%
„	Coronargefäße	89,6 ccm =	87,4%
„	Total	323,7 ccm =	81,9%

d) 3 Min. nach Zusatz von 40 mg Vuzin biHCl (Konzentration im Blut nun 1 : 12 000).



Minutenvolumen großer Kreislauf . . . . . 80,1 ccm = 27,4%
„ Coronargefäße . . . . . . 166,5 ccm = 78,1%
„ Total . . . . 246,6 ccm = 62,4%

Versuch II. (Abb. 11.)

Arterieller Widerstand 62 mm Quecksilber, arterieller Blutdruck etwa 116 mm Quecksilber. Venöse Zufuhr während des gesamten Versuchs unter konstantem Druck. Hund von 3,5 kg. Gesamte Blutmenge 450 ccm.

a) Normalperiode:
Minutenvolum großer Kreislauf . . . . . . 124 ccm = 100%
„ Coronargefäße . . . . . . 30,4 ccm = 100%
„ Total . . . . 154,4 ccm = 100%

b) 2 Min. nach Zusatz von 5 mg Eukupin biHCl (Konzentration im Blut 1 : 90 000).
Minutenvolumen großer Kreislauf . . . . . 99,2 ccm = 80,0%
„ Coronargefäße . . . . . . 49,8 ccm = 163,8%
„ Total . . . . 149,0 ccm = 97,2%

c) 9 Min. nach diesem Zusatz:
Minutenvolumen großer Kreislauf . . . . . 86,8 ccm = 70%
„ Coronargefäße . . . . . . 38,0 ccm = 125%
„ Total . . . . 124,8 ccm = 80,8%

d) 2 Min. nach Zufuhr von 10 mg Eukupin biHCl (Konzentration im Blut nun 1 : 30 000).
Minutenvolumen großer Kreislauf . . . . . 51,7 ccm = 41,7%
„ Coronargefäße . . . . . . 50,3 ccm = 165,5%
„ Total . . . . 102 ccm = 66,1%

e) 7 Min. nach dieser Zufuhr:
Minutenvolumen großer Kreislauf 0
„ Coronargefäße . . . . . . 30,4 ccm = 100%
„ Total . . . . 30,4 ccm = 19,7%

Wie man sieht, tritt in dem Versuch mit Vuzin eine geringe, in dem mit Eukupin eine sehr starke Erweiterung der Coronargefäße auf, auch schon in Dosen, welche das Herz noch wenig beeinflussen (für Vuzin biHCl 1 : 60 000, für Eukupin biHCl 1 : 90 000. Vgl. die Versuche am Langendorffherz mit Blutdurchströmung). Nach Erhöhung der Giftkonzentration geht am Ende des Versuches mit Eukupin (1 : 30 000) alles Blut durch die Coronargefäße, und nichts mehr durch den großen Kreislauf. In dem Versuch mit Vuzin (1 : 12 000) geht am Ende des Versuches durch die Coronargefäße mehr als doppelt soviel Blut als durch den großen Kreislauf.

Vergleichen wir die Ergebnisse dieser zwei Versuche mit dem, was sich bei den Langendorffversuchen herausgestellt hat, dann fällt der Gegensatz auf, daß bei den Kaninchenherzen (welche mit Ringerlösung durchströmt wurden) gleichzeitig mit der Abschwächung der Herztätigkeit eine verminderte Coronarzirkulation eintritt. Wenn nun hieraus auch noch nicht auf eine Verengerung der Coronargefäße zu schließen war, so ist doch von einer Erweiterung in den Langendorffversuchen

am Kaninchenherzen nichts zu sehen gewesen. Dagegen zeigte sich am mit Blut durchströmten Katzenherzen (im Langendorffversuch) bei der Vergiftung mit Eukupin eine, wenn auch geringe, Erweiterung der Coronargefäße, da der Durchfluß durch den Coronarkreislauf bei abnehmender Herztätigkeit und selbst bei Herzstillstand noch eben so groß war als im Anfang des Versuches. Bekanntlich nimmt bei Abschwächung der Herztätigkeit im Langendorffversuch die Blutdurchströmung ab.

An dem isclierten Lungenkreislauf des mit unverdünntem Blut durchströmten Hundeherzens tritt dagegen eine mehr oder weniger starke Erweiterung der Coronargefäße auf. Zur Erklärung dieses Unterschiedes kann man an verschiedene Möglichkeiten denken.

1. Die Herzgefäße reagieren mit Erweiterung, wenn Vuzin oder Eukupin biHCl in Blut gelöst ist, dagegen nicht, wenn die beiden Stoffe sich in Ringerlösung befinden.

2. Kaninchenherzen reagieren nach Vergiftung mit Vuzin oder Eukupin nicht mit Erweiterung der Coronargefäße, Katzen- und Hundeherzen dagegen wohl.

3. In den Versuchen am Langendorffherzen tritt nach der Vergiftung mit Vuzin und Eukupin eine beträchtliche Abschwächung der Herztätigkeit ein, welche ihrerseits sekundär zu einer Verminderung des Coronarkreislaufs führen muß. Am Starlingapparat dagegen wird durch die besondere Dynamik des Herzens und die Einrichtung des Apparates dafür gesorgt, daß das linke Herz während der ganzen Dauer des Versuches mit derselben Kraft schlägt. Es fällt deshalb eine Ursache für die Abnahme des Coronarkreislaufes fort, und die ursprüngliche Wirkung der Gifte, bei Vuzin eine schwache, bei Eukupin eine starke Erweiterung der Coronargefäße, kann sich ungehindert äußern.

Die Versuche reichen nicht aus, um mit Sicherheit zu entscheiden, ob diese drei Möglichkeiten tatsächlich verwirklicht sind. Aus dem Versuche am Starlingapparat ergibt sich aber mit Sicherheit, daß die Coronargefäße des Hundeherzens durch Vuzin in geringem, durch Eukupin dagegen in sehr starkem Maße erweitert werden.

D. Intravenöse Einspritzung bei Katzen.

Bei in Äthernarkose decerebrierten Katzen mit durchschnittenen Vagi wurden in die V. jugularis wechselnde Mengen Vuzin biHCl oder Eukupin biHCl langsam eingespritzt und diese Injektionen wiederholt, bis Herzstillstand eintrat. Die Einzelinjektionen betrugen höchstens 1 ccm. Zur Kontrolle wurde von Zeit zu Zeit 50 proz. Alkohol (wie er für Vuzin biHCl verwendet wurde) und 1 proz. NaH_2PO_4 (von gleichem Säuregrade wie eine 1 proz. Vuzin-biHCl-Lösung) eingespritzt. Der Blutdruck wurde von der Arteria Carotis mit dem Quecksilbermanometer registriert. Wenn die Tiere spontan atmeten, wurde die Atmung von einem Seitenrohr der Trachealkanüle mit einem Mareyschen Tambour aufgezeichnet. (3 mal mit Vuzin und 1 mal mit Eukupin.) Bei 6 Vuzin- und 4 Eukupinversuchen wurde



das Nierenvolumen onkometrisch mit dem Schlayerschen Volumschreiber oder dem Pistonrecorder registriert. In 2 Vuzin- und 4 Eukupinversuchen wurde das Beinvolumen mit einem Glasplethysmographen und dem Schlayerschen Volumschreiber oder dem Pistonrecorder aufgezeichnet. In 3 Vuzin- und 3 Eukupinversuchen wurden die Volumänderungen beider Ventrikel registriert. Hierzu wurde der Thorax geöffnet, die N. phrenici durchschnitten, das Perikard durch 3 Scherenschnitte von der Herzspitze aus eröffnet, und ein Glasballon eingebunden. Durch eine Gummidiaphragma, in das unmittelbar vor dem Versuche eine geeignete Öffnung eingebrannt wurde, wurde dafür gesorgt, daß nur die Volumänderungen der Ventrikel und nicht die der Vorhöfe durch den Pistonrecorder registriert wurden.

Die Ergebnisse dieser 17 Versuche waren folgende:

1. Tödliche Dosis.

Vuzin biHCl. Um den Tod durch Herzstillstand zu bewirken (bei Atemstillstand wurde künstliche Atmung eingeleitet) waren bei 9 Katzen die folgenden Dosen nötig:

Tabelle X.

Nummer	Gewicht kg	Total eingespritzt mg	Pro kg Körpergewicht mg
I	1,32	23,2	17,6
II	1,37	17,1	12,5
III	1,55	42,1	27,2
IV	1,35	26,0	19,3
V	1,4	15,0	10,7
VI	1,375	20,0	14,5
VII	1,75	25,0	14,3
VIII	1,56	15,0	9,6
IX	1,55	20,0	12,9

Die tödliche Dosis betrug demnach 9,6—27,2 mg pro kg Tier. Im Mittel 15,4 mg pro kg.

Bei der Sektion war das Herz stets schlaff, 2 mal unter 9 Versuchen fanden sich Blutgerinnsel in den Herzhöhlen. 4 mal war Lungenödem vorhanden, stets eine deutliche Hyperämie des Mesenteriums. 7 mal war die Niere leicht hyperämisch, der Darm bewegte sich stets auf Berührung.

Eukupin biHCl. Die zum Herzstillstand nötige Dosis war folgende:

Tabelle XI.

Nummer	Gewicht kg	Total eingespritzt mg	Pro kg Körpergewicht mg
X	2,03	mindestens 44,5	> 21,92
XI	1,86	28,0	15,05
XII	2,45	55,0	22,45
XIII	1,42	15,0	10,56
XIV	1,45	10,0	6,90
XV	1,95	25,0	12,82
XVI	2,2	15,0	6,82
XVII	1,5	30,0	20,00

Die tödliche Dosis betrug bei dieser Art der Einspritzung also 6,82 bis 22,45 mg pro kg, im Mittel 13,51 mg pro kg (die Dosis liegt in Wirklichkeit etwas höher, da Katze X bei Abbruch des Versuches noch nicht vollständig tot war, der Unterschied kann aber nicht sehr groß sein).

Bei der Sektion war das Herz stets schlaff, in 6 Fällen mäßig gefüllt, 1 mal stark gefüllt. Stets fanden sich in den Herzhöhlen Blutgerinnsel, 3 mal war Lungenödem vorhanden. 2 mal war das Mesenterium, 3 mal die Nieren, 1 mal Leber und Milz hyperämisch. Der Darm bewegte sich stets bei Berührung.

2. *Intravenöser Dauereinlauf.*

In dieser Versuchsreihe sollte festgestellt werden, ob die für das Herz tödliche Dosis abhängig ist 1. von der Geschwindigkeit der Einspritzung und 2. von dem Intaktsein der Vagi. Deshalb wurde bei Katzen in Äthernarkose aus einer Burette 1 promill. Lösung von Vuzin biHCl in Ringer langsam oder schnell unter konstantem Druck in die V. femoralis infundiert. Bei zwei Versuchen waren die Vagi intakt, in drei Versuchen durchtrennt. Die Resultate waren folgende:

Tabelle XII.
Katzen. Einlauf von Vuzin biHCl $1^0/_{00}$ in Ringer.

Gewicht, Katze kg	Zahl einlaufend pro Minute ccm	Vagi	Total tödliche Dosis in mg	Pro kg mg
1,8	2,3	Durchschnitt.	130	72,2
1,53	3,1	Intakt	180	120
1,8	3,2	Durchschnitt.	87	48,3
1,7	11,3	Durchschnitt.	68	40
1,4	35	Intakt	140	100

Hieraus ergibt sich:

1. daß in diesen schwächeren Konzentrationen die für das Herz tödliche Dosis wesentlich höher liegt als bei höherer Konzentration (siehe den vorhergehenden Absatz).

2. Daß bei dieser schwachen Konzentration ein Wechsel der Geschwindigkeit des Einlaufes nur wenig Einfluß auf die tödliche Dosis besitzt.

3. Daß nach Vagusdurchschneidung das Herz keinesfalls resistenter ist als bei intakten Vagi. Reizung des Vaguszentrums spielt deshalb beim Herzstillstand keine Rolle.

Bei einer Katze wurde das Herz zum Stillstand gebracht durch intravenösen Einlauf von 1 promill. Eukupin biHCl in Ringer in die V. femoralis. Die Vagi waren durchschnitten. Ergebnis: Katze Gewicht 1,5 kg. Einlaufsgeschwindigkeit 1,3 ccm pro Minute. Absolut tödliche Dosis 99,6 mg, pro kg 66,4 mg. In dieser Verdünnung ist demnach die tödliche Dosis beträchtlich höher als bei der stärkeren Konzentration (vgl. früheren Absatz).



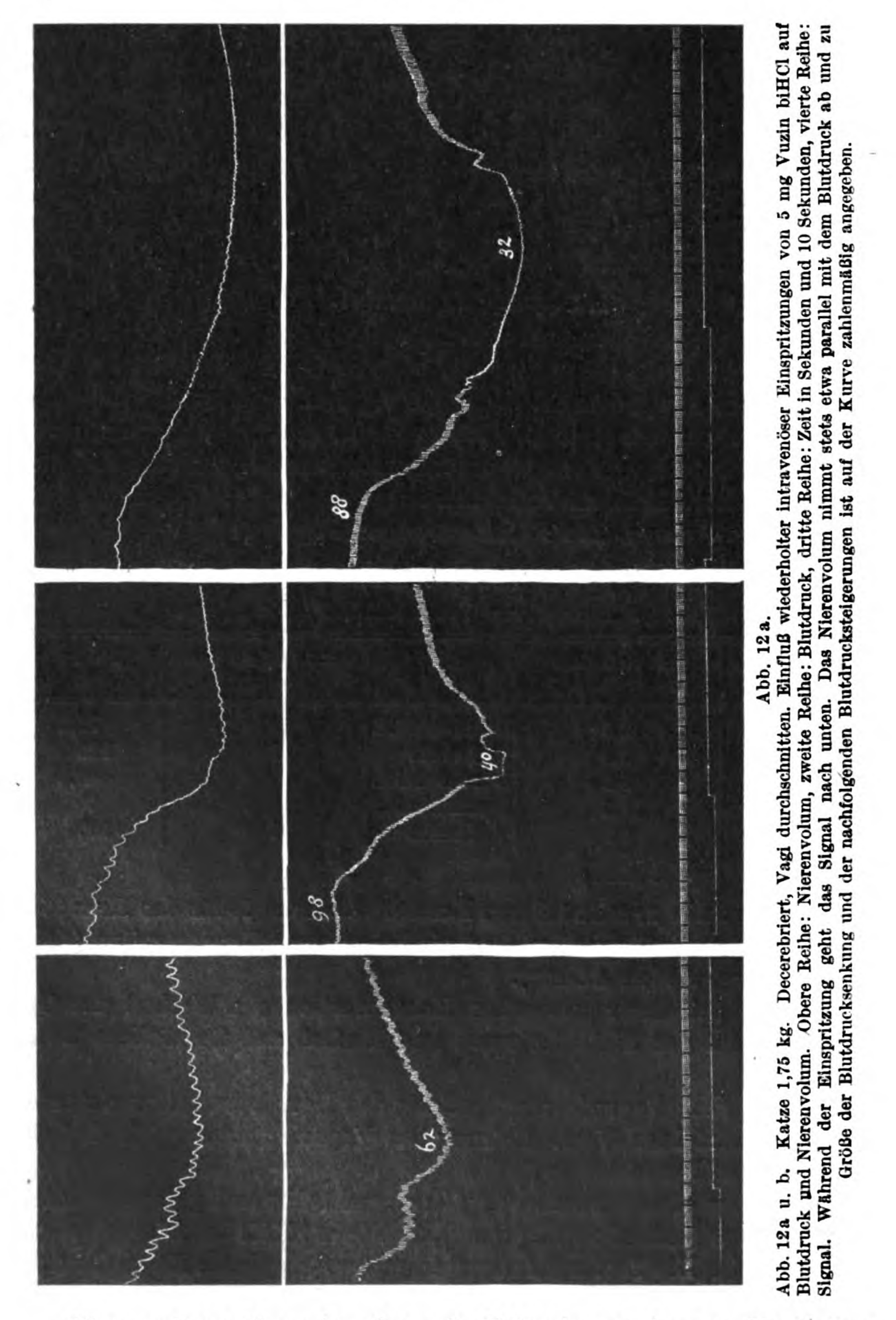


Abb. 12a.

Abb. 12a u. b. Katze 1,75 kg. Decerebriert, Vagi durchschnitten. Einfluß wiederholter intravenöser Einspritzungen von 5 mg Vuzin biHCl auf Blutdruck und Nierenvolum. Obere Reihe: Nierenvolum, zweite Reihe: Blutdruck, dritte Reihe: Zeit in Sekunden und 10 Sekunden, vierte Reihe: Signal. Während der Einspritzung geht das Signal nach unten. Das Nierenvolum nimmt stets etwa parallel mit dem Blutdruck ab und zu. Größe der Blutdrucksenkung und der nachfolgenden Blutdrucksteigerungen ist auf der Kurve zahlenmäßig angegeben.

Eine weitere Versuchsreihe mit Eukupin wurde am Kaninchen angestellt. Die tödlichen Dosen können daher nicht mit denen des vorigen Abschnittes (Katzenversuche) verglichen werden.

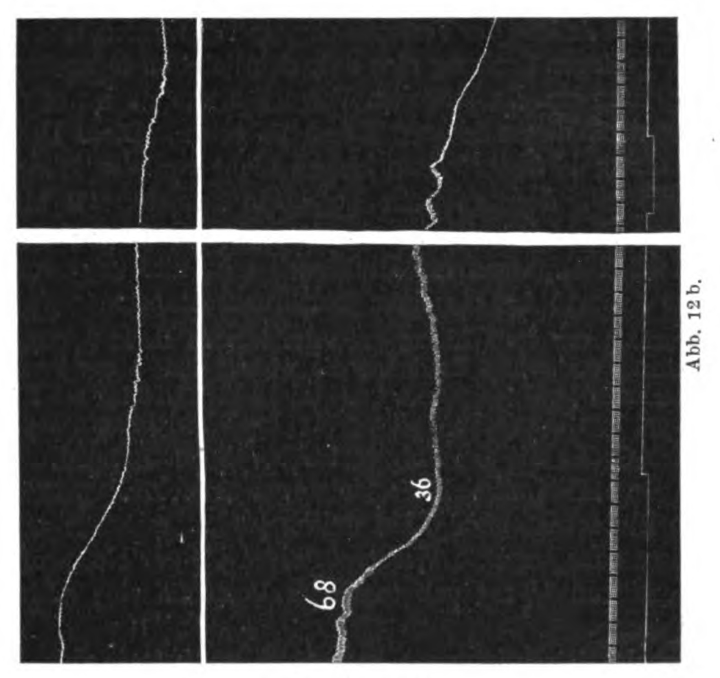


Abb. 12 b.

Tabelle XIII.
Kaninchen-Einlauf von Eukupin biHCl 1‰ in physiologischer Kochsalzlösung.

Gew., Kaninchen kg	Zahl einlaufend pro Minute ccm	Vagi	Absoluter tödlicher Dosis	Pro kg mg
1,35	1,4	Intakt	13	9,6
1,85	1,6	Intakt	13	7,0
2,05	4,5	Durchschnitt.	$58^1/_2$	28,5
1,7	11,4	Durchschnitt.	57	33,5

Hieraus folgt:

1. In den Versuchen mit durchschnittenen Vagi spielt bei Anwendung so stark verdünnter Lösung die Einlaufsgeschwindigkeit keine große Rolle für die tödliche Dosis.

2. Bei intakten Vagi liegt die tödliche Dosis (trotzdem die Einlaufgeschwindigkeit sehr viel geringer ist) beträchtlich niedriger als bei durchschnittenen Vagi. Vermutlich wird der Herzstillstand bei intakten Vagi beschleunigt durch Reizung des Vaguszentrums.

3. Einfluß auf den Blutdruck.

Vuzin biHCl. Intravenöse Einspritzung nicht zu großer Dosen von Vuzin biHCl bewirkt im allgemeinen eine steile Blutdrucksenkung. Der Druck geht aber im allgemeinen wieder schnell vollständig oder beinah vollständig zur Ausgangshöhe zurück, solange noch nicht fast

die tödliche Dosis erreicht ist. Nach sehr kleinen Dosen (0,1—1 mg), wie sie meist zu Anfang der Versuche eingespritzt wurden, trat manchmal nach einer geringen Senkung eine sehr deutliche vorübergehende Blutdrucksteigerung ein. In manchen Versuchen war auch nur allein eine Steigerung nach diesen kleinen Dosen zu sehen. Diese Unterschiede in der Wirkung kleinster Dosen hingen nicht von der Einspritzungsschnelligkeit ab. Jede folgende Injektion bewirkte im allgemeinen eine stärkere Blutdrucksenkung als die vorhergehenden ebenso großen Dosen. Schließlich, wenn der Blutdruck sehr niedrig geworden war, wurde das Ausmaß der einzelnen Blutdrucksenkungen geringer.

Zahlenmäßig war die Wirkung der verschiedenen Dosen folgende: 0,1 mg bewirkte einmal Steigerung, 3 mal war sie wirkungslos. 1 mg bewirkte 6 mal Blutdrucksenkung, 1 mal Steigerung, 1 mal keinen Effekt. 5 mg gab 30 mal Blutdrucksenkung, 1 mal Steigerung. 10 mg bewirkte 2 mal Blutdrucksenkung.

Von der Größe der Senkung gibt Abb. 12 ein Beispiel.

Eukupin biHCl. Auch hierbei folgte gewöhnlich auf die Einspritzung eine steile Blutdrucksenkung, auf welche jedoch meistens ein weniger vollständiges oder gar kein Wiederansteigen bis zur Norm folgte. Die Minimaldosis von $^1/_2$ mg gab in einem Versuche eine geringe Blutdrucksteigerung.

Wiederholte Einspritzungen hatten, ebenso wie in den Vuzinversuchen, meistens eine stärkere Wirkung als die vorhergehenden ebenso großen Dosen, und auch hier wurde die Blutdrucksenkung bei folgenden Injektionen geringer, sobald der Blutdruck beträchtlich gesunken war. Weil der Blutdruck nach den einzelnen Injektionen nicht wieder zur ursprünglichen Höhe zurückkehrte, kam diese Abnahme der Wirkung hier früher zustande als in den Vuzinversuchen.

0,5 mg Eukupin veranlaßte 1 mal Blutdrucksteigerung. 1 mg veranlaßte 7 mal Blutdrucksenkung. 5 mg 22 mal Blutdrucksenkung. 10 mg 3 mal Blutdrucksenkung.

Von der Größe der Senkung gibt Abb. 13 ein Beispiel.

4. *Einfluß auf die Pulsfrequenz.*

Mit Ausnahme eines Versuches, in welchem eine geringe Pulsbeschleunigung eintrat, bewirkte jede Vuzineinspritzung eine Pulsverlangsamung (3 Versuche.) In 3 Versuchen mit Eukupin trat nach jeder Einspritzung Pulsverlangsamung auf.

5. *Einfluß auf das Schlag- und Minutenvolum.*

Die intravenöse Einspritzung von Vuzin oder Eukupin verursachte gleichzeitig mit der Blutdrucksenkung eine Abnahme des Minutenvolums, welche meistens teilweise wieder zurückging. In 2 von den 3 Vuzinversuchen ging je einmal die ursprüngliche Verminderung des Minutenvolums in eine Vermehrung über, so daß in diesen 2 Fällen

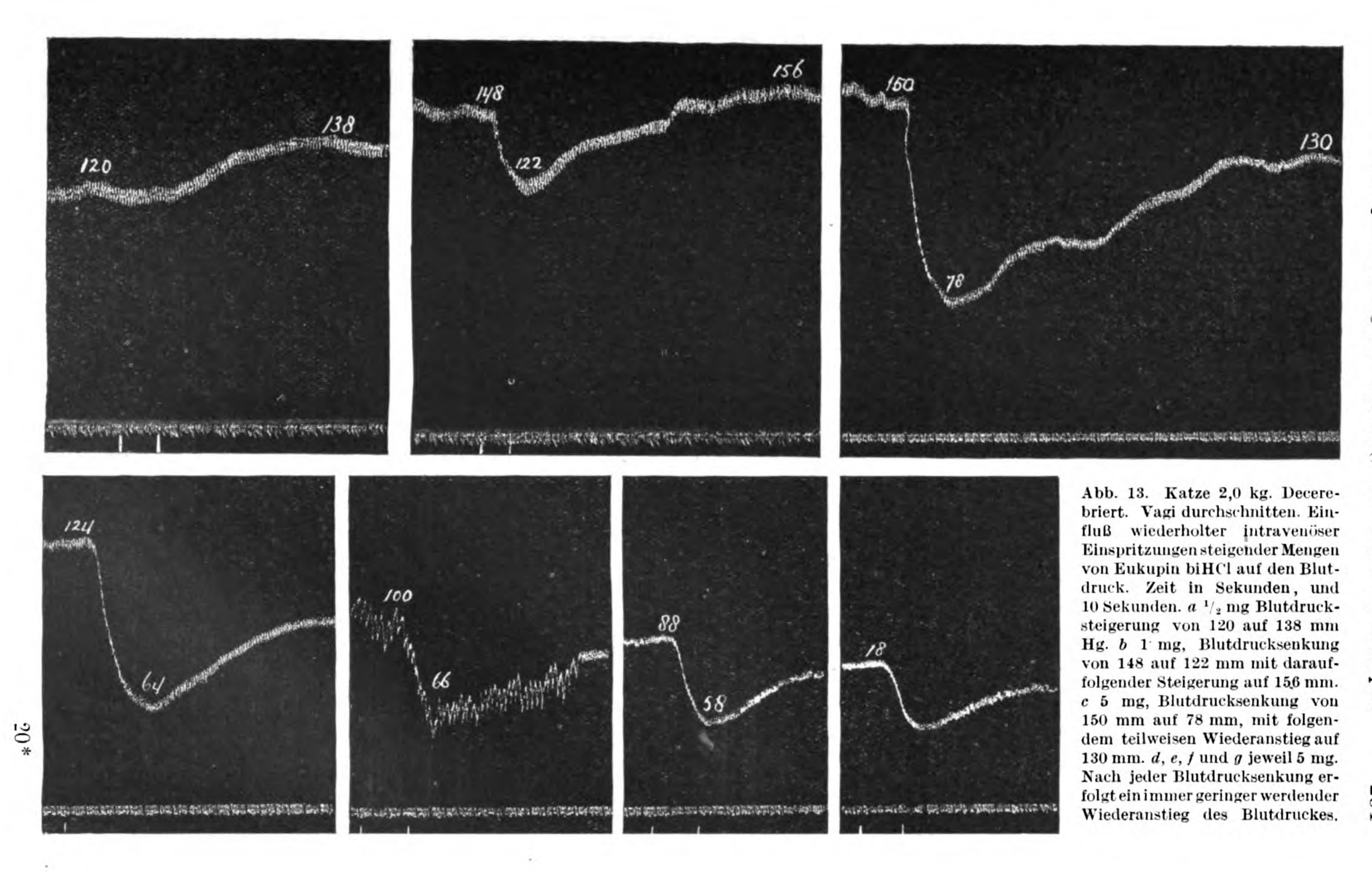


Abb. 13. Katze 2,0 kg. Decerebriert. Vagi durchschnitten. Einfluß wiederholter intravenöser Einspritzungen steigender Mengen von Eukupin biHCl auf den Blutdruck. Zeit in Sekunden, und 10 Sekunden. *a* $^1/_2$ mg Blutdrucksteigerung von 120 auf 138 mm Hg. *b* 1 mg, Blutdrucksenkung von 148 auf 122 mm mit darauffolgender Steigerung auf 156 mm. *c* 5 mg, Blutdrucksenkung von 150 mm auf 78 mm, mit folgendem teilweisen Wiederanstieg auf 130 mm. *d*, *e*, *f* und *g* jeweil 5 mg. Nach jeder Blutdrucksenkung erfolgt ein immer geringer werdender Wiederanstieg des Blutdruckes.

das Minutenvolum, nachdem der Zustand wieder stationär geworden war, größer als vor der Injektion war. In den übrigen Fällen folgte auf jede Einspritzung eine definitive Verminderung des Minutenvolums (Abb. 14). In den 3 Eukupinversuchen wurde jede intravenöse Einspritzung von einer endgültigen Abnahme des Minutenvolums gefolgt (Abb. 15).

Je nachdem während der Abnahme des Minutenvolums die Pulsfrequenz mehr oder weniger vermindert wurde, nahm das Schlagvolumen zu oder ab. Sank die Pulsfrequenz prozentisch stärker als das Minutenvolum, dann trat eine Vergrößerung des Schlagvolumens auf. In den Vuzinversuchen erfolgte dieses im ganzen 4 mal. In allen 3 Eukupinversuchen trat es je einmal auf (Abb. 15). So konnte das Schlagvolumen nach einer Eukupineinspritzung selbst den ursprünglichen Normalwert übertreffen (Abb. 15). War dagegen die Verminderung der Pulsfrequenz im Vergleich zur Abnahme des Minutenvolums gering, so erfolgte auch eine Abnahme des Schlagvolums.

6. *Einfluß auf das diastolische Herz-(Ventrikel-)Volum.*

In den verschiedenen Versuchen und im gleichen Versuch nach verschiedenen Einspritzungen waren die Veränderungen des diastolischen Ventrikelvolums nicht stets die gleichen. Einige der verschiedenen Typen sollen nacheinander im nächsten Abschnitt besprochen werden, in welchem der gegenseitige Zusammenhang der Veränderungen am Kreislaufapparat nach Vuzin und Eukupin diskutiert wird.

7. *Diskussion der Kreislaufswirkung.*

Nehmen wir als Beispiel eine intravenöse Einspritzung von 5 mg Vuzin biHCl bei einer Katze von 2 kg, dann wird die Konzentration des Alkaloids im Blut (geschätzte Blutmenge 140 ccm), sobald es sich hiermit vollständig gemischt hat, 1 : 28 000. Geschieht die Einspritzung gerade während einer Umlaufzeit des Blutes oder langsamer, dann wird höchstens diese Konzentration das Herz und die anderen Organe treffen können. Wird es schneller eingespritzt, dann erreicht während kurzer Zeit wenigstens das Herz und Lunge eine höhere Konzentration.

Bei der Durchströmung des isolierten Katzenherzens mit unverdünntem Katzenblut ergab sich, daß Konzentrationen von 1 : 100 000 und stärker das Herz beschädigen.

Die Coronargefäße werden durch eine Konzentration 1 : 60 000 schwach erweitert. (Eukupin wirkt bereits in einer Konzentration 1 : 90 000 deutlich erweiternd.)

Die Gefäße des großen Kreislaufes werden durch eine Konzentration 1 : 100 000 in Ringerscher Flüssigkeit verengt, manchmal nach vorhergehender Erweiterung. Vermutlich werden die gleichen Kon-



zentrationen im Blut hier ebenso wie in anderen Versuchen schwächer wirken als in Ringerlösung, was bestätigt wird durch die plethysmographischen Versuche, aus denen sich höchstens ein geringer Einfluß auf die peripheren Blutgefäße ergab. Vielleicht spielt hierbei auch eine Rolle, daß das Herz dem Blute Vuzin entzieht, wie sich in Versuchen am Froschherzen herausgestellt hat.

Schließlich ruft eine derartige Vuzindosis eine Verengerung der Lungengefäße hervor, manchmal nach vorübergehender Erweiterung. Bei Einspritzung von 5 mg Eukupin treten im wesentlichen dieselben Veränderungen ein, nur werden die peripheren Blutgefäße dauernd erweitert. Nach Einspritzung von 5 mg Eukupin oder mehr können wir demnach erwarten: 1. Herzschwäche, 2. periphere Gefäßerweiterung, 3. Erweiterung der Coronargefäße, 4. (manchmal Erweiterung, danach) Verengerung der Lungengefäße.

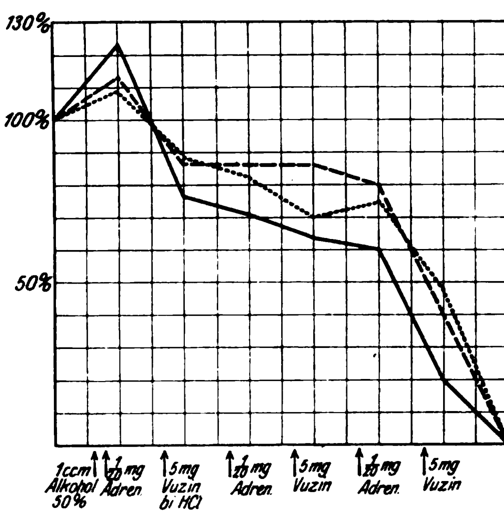


Abb. 14. Minutenvolum, Schlagvolum und Pulsfrequenz. In dieser und der folgenden Abbildung ist eingezeichnet, wie nach jeder Einzelinjektion sich Minutenvolum, Schlagvolum und Pulsfrequenz (in % des Ursprungswertes) geändert haben, nachdem so weit wie möglich sich nach der Einspritzung wieder stationäre Zustände hergestellt haben. Bei jeder zweiten Ordinate ist eine Messung und Berechnung ausgeführt. Die Injektionen sind bei den untenstehenden Pfeilen angegeben. Nach der ersten Einspritzung von 1 ccm 50 proz. Alkohol und darauf $^{1}/_{20}$ mg Adrenalin, nehmen Schlagvolum, Minutenvolum und Pulsfrequenz alle drei zu. Nach den verschiedenen Vuzineinspritzungen nehmen sie ab. Durch die spätere Adrenalineinspritzung wird offenbar diese Abnahme vorübergehend aufgehalten. Schließlich steht der Kreislauf still. ——— ——— Minutenvolum. — — — — Schlagvolum, ················ Pulsfrequenz.

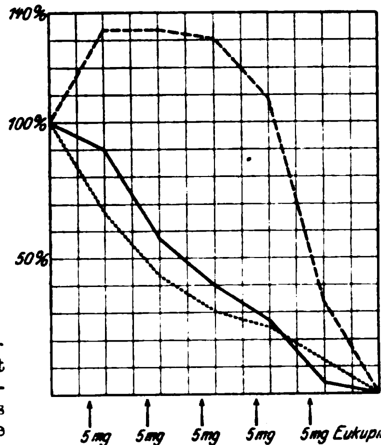
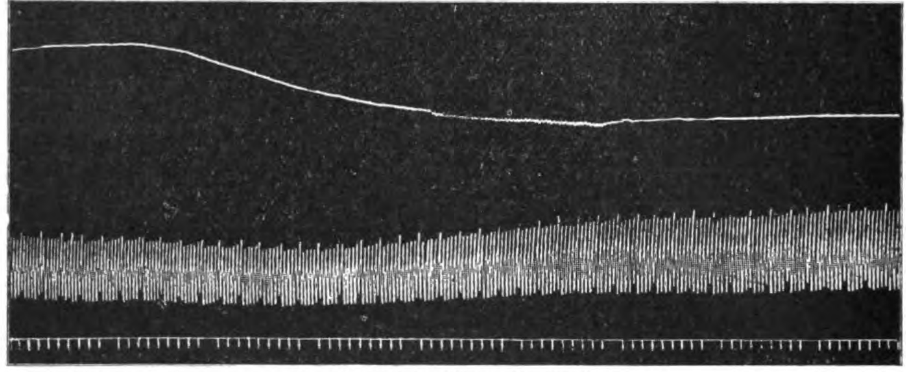


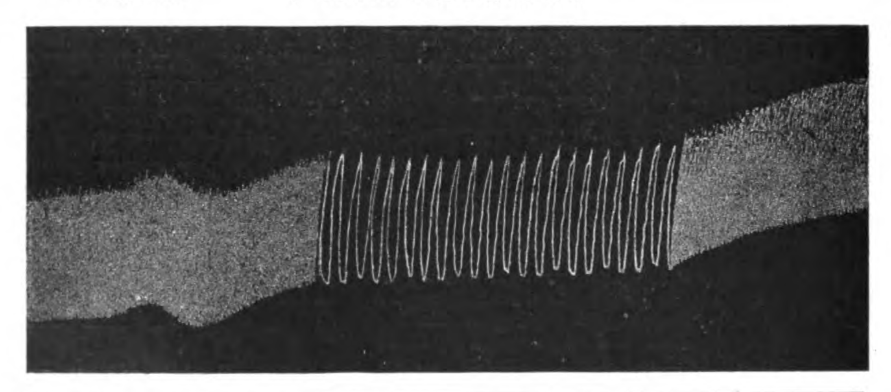
Abb. 15. Bedeutung der Kurven wie Abb. 14. Nach den verschiedenen Eukupineinspritzungen nimmt das Minutenvolum jeweils endgültig ab, ohne sich wiederherzustellen. Die Pulsfrequenz sinkt anfänglich schneller als das Minutenvolum, infolge davon steigt das Schlagvolum im Anfang bis über den Ausgangswert, um dann allmählich abzusinken, bis schließlich der Kreislauf erlischt.

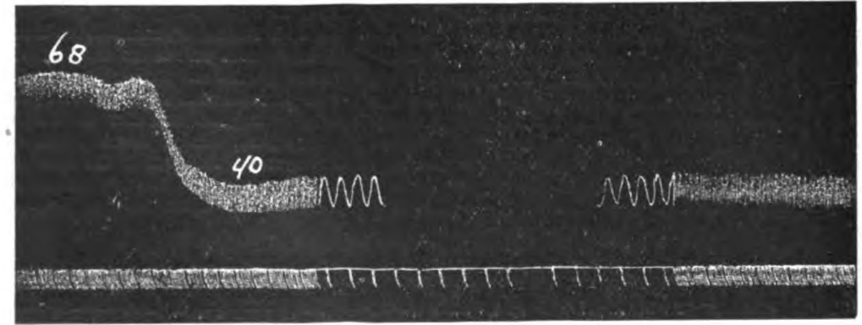
Nach 5 mg Vuzin oder mehr können wir erwarten: 1. Herzschwäche, 2. anfängliche Erweiterung, dann Verengerung der peripheren Blutgefäße, 3. schwache Erweiterung der Coronargefäße, 4. (manchmal anfängliche Erweiterung, dann) Verengerung der Lungengefäße.

Alle diese Veränderungen ergeben sich aus den oben geschilderten Versuchen an isolierten Organen. Um aber noch genauer festzustellen inwieweit nach intravenöser Einspritzung von Vuzin oder Eukupin



↑ 5 mg Euk. ↑ Abb. 16. Erklärung im Text.





↑ ↑
5 mg. Euk. biHCL. Abb. 17. Erklärung im Text.

am Gesamtkreislaufe diese verschiedenen Faktoren zusammenwirken, und vor allem inwiefern die Blutdrucksenkung durch Einwirkung von Vuzin und Eukupin auf das Herz bedingt ist, wurde in einer Reihe von Versuchen das Herzvolum mit dem Plethysmographen von Roth-

berger und gleichzeitig der Blutdruck oder das Nierenvolumen aufgezeichnet. Einige Kurvenbeispiele mögen das Ergebnis veranschaulichen.

Abb. 16. Nach Einspritzung von 5 mg Eukupin in 23 Sekunden ist die erste sichtbare Veränderung eine Abnahme des Schlagvolumens. Aus der Veränderung des Nierenvolumens ergibt sich, daß gleichzeitig oder vielmehr kurz nachher eine Blutdrucksenkung eintritt. Diese äußert sich an der Volumenkurve des Herzens durch eine Verminderung des diastolischen Herzvolumens. Nachdem die Blutdrucksenkung ihr Maximum erreicht hat, nimmt unter gleichzeitiger Pulsverlangsamung das Schlagvolumen des Herzens wieder zu, so daß das Zeitvolumen sogar über die Norm gesteigert ist. Leider wurde wegen eines Apparatfehlers in diesem Falle der Blutdruck nicht mitregistriert, so daß nicht zu sagen ist, ob mit dieser Erhöhung des Minutenvolumens gleichzeitig eine teilweise Wiederherstellung des arteriellen Blutdruckes gepaart geht. Im weiteren Verlaufe dieses Versuches, der auf der Abbildung nicht wiedergegeben ist, nimmt die Frequenz und das Schlagvolumen wieder ab, so daß schließlich das Minutenvolumen nur 60,5% des Ausgangswertes beträgt. Die Veränderungen von Pulsfrequenz, Schlag- und Minutenvolumen sind in nachstehender Tabelle wiedergegeben. (Jede Periode gleich 10″.)

		Frequenz	Schlagvolumen mm	Zeitvolumen %
	1. Periode	28	4,75	100
Injektion	2. „	28	4,75	100
Injektion	3. „	28	4,5	94,8
	4. „	25	4,5	84,6
Zunahme des diastolischen Herzvolumens	5. „	25	4,75	89,3
Zunahme des diastolischen Herzvolumens	6. „	24	5,25	94,8
Zunahme des diastolischen Herzvolumens	7. „	25	6,0	112,8
Zunahme des diastolischen Herzvolumens	8. „	24	6,0	108,3
Zunahme des diastolischen Herzvolumens	9. „	24	6,0	108,3
	nach ± 5 Min.	23	3,5	60,5

In diesem Versuche äußert sich die Herzschwäche hauptsächlich durch die Verminderung des Schlagvolumens, welche unmittelbar auf die Eukupineinspritzung folgt.

In Fig. 17 sehen wir während der Einspritzung von 5 mg Eukupin eine schnelle Zunahme des Herzvolumens bei gleichbleibendem Schlagvolumen und anscheinend wenig veränderter Pulsfrequenz, also unverändertem Minutenvolumen. Die Herzschwäche, welche durch die Einspritzung verursacht wird, äußert sich also in Dilatation des Herzens. Darauf sinkt der Blutdruck steil ab, und gleichzeitig wird das Herzvolumen wieder kleiner, unter Zunahme des Schlagvolumens (wahrscheinlich auch zunehmendem Minutenvolumen). Das Herz ist jetzt imstande, gegenüber dem sehr viel niedrigeren Blutdruck ein vermehrtes Zeitvolumen auswerfen. Die Blutdrucksenkung kann also in diesem Falle nicht ausschließlich auf Herzschwäche beruhen, es muß hier noch eine periphere Gefäßerweiterung dazu kommen.

Nachdem der arterielle Blutdruck abgesunken ist, und nunmehr ungefähr auf gleicher Höhe bleibt, sieht man eine weitere Dilatation des Herzens eintreten, so daß schließlich das diastolische Herzvolumen beträchtlich zugenommen hat und doch das Schlagvolumen nicht größer als vor der Injektion geworden ist. Außerdem tritt Pulsverlangsamung auf, das Zeitvolumen nimmt demnach ab. In diesem Falle äußert sich die Herzschwäche also durch die während der Injek-



tion auftretende Dilatation, und die nach eingetretener Blutdrucksenkung noch weiter fortschreitende Dehnung des Herzens.

Abb. 18 zeigt das Ergebnis einer Einspritzung von 5 mg Vuzin in $2^1/_4$ Minuten. Zuerst sinkt hier der Blutdruck (anfängliche Erweiterung der peripheren Gefäße). Das Herzvolumen nimmt aber nicht ab trotz der Blutdrucksenkung, sondern bleibt zunächst konstant, und auch das Zeitvolumen bleibt das gleiche. Die Blutdrucksenkung ist also im Anfang durch Erweiterung der peripheren Gefäße bedingt, daran schließt sich dann eine sehr starke Dilatation des Herzens bei fortdauernd niedrigem Druck an. Gleichzeitig wird der Puls langsamer und das Schlagvolumen etwas größer, das Zeitvolumen nimmt aber ab. Hier sehen wir also sehr deutliche Herzschwäche auftreten; der Blutdruck geht darauf etwas in die Höhe (periphere Gefäßverengerung). Darauf folgt eine noch stärkere Herzvergrößerung mit Abnahme des Schlagvolumens und weiterer Senkung des Zeit-

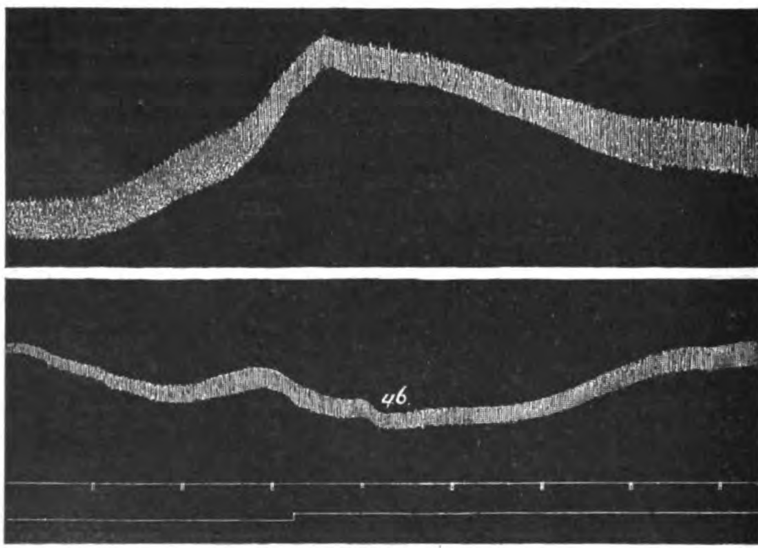


Abb. 18. Erklärung im Text.

volumens; der Blutdruck geht noch weiter herunter. In diesem Falle ist also eine sehr beträchtliche Herzschwäche deutlich (Herzdilatation bei sinkendem arteriellem Blutdruck). Dann aber bessert sich der Zustand des Herzens wieder, das diastolische Herzvolumen wird kleiner, und das Schlagvolumen nimmt zu; allerdings ist das Zeitvolumen noch kleiner als vor der Einspritzung des Giftes, und das diastolische Herzvolumen immer noch größer als vorher. Trotzdem erreicht der Blutdruck wieder seinen normalen Wert durch periphere Gefäßverengerung.

Aus diesen 3 Kurvenbeispielen erhellt demnach auf das deutlichste die Schwächung der Herztätigkeit durch Vuzin und Eukupin, wie sie auch in den Langendorffversuchen sich ergeben hatte. Zusammenfassend können wir sagen: Die Blutdrucksenkung wird bei intravenöser Einspritzung von Vuzin und Eukupin verursacht:

1. durch Herzschwäche,
2. Erweiterung der Coronargefäße (schwach bei Vuzin),

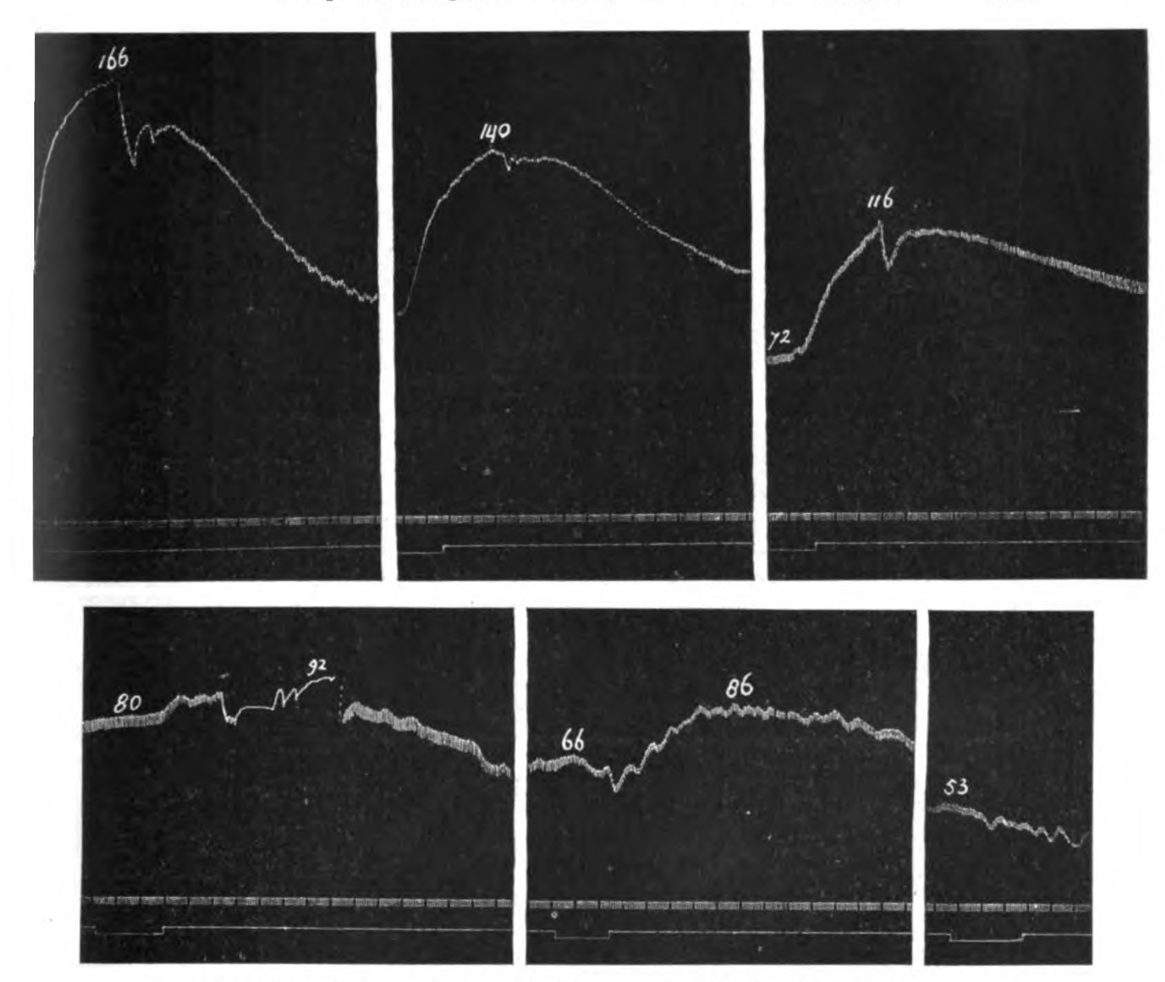


Abb. 19. Einfluß von Adrenalin auf den Blutdruck nach wiederholten Einspritzungen von Vuzin biHCl. Jeweils wird $^1/_{20}$ mg Adrenalin intravenös eingespritzt. Zwischen den Adrenalininjektionen wird jedesmal 5 mg Vuzin injiziert. Die Wirkung des Adrenalins auf den Blutdruck nimmt ständig ab, um schließlich ganz zu verschwinden.

3. Erweiterung der peripheren Gefäße (bei Eukupin dauernd, bei Vuzin vorübergehend. Hiermit stimmt, daß die Blutdrucksenkung nach Eukupin bestehen bleibt, nach Vuzin sich ganz oder teilweise wieder ausgleicht),

4. Verengerung der Lungengefäße (hierdurch wird dem rechten Herzen eine beträchtliche Mehrarbeit zugemutet. Daß die Verengerung der Lungengefäße für die Blutdrucksenkung nach Chininderivaten nicht unbedingt erforderlich ist, ergibt sich daraus, daß Chinin selber die Lungengefäße nicht verengt, sondern erweitert).

Der Blutdruck kehrt danach ganz oder teilweise zu seinem Ausgangswerte zurück: 1. Verminderung der Konzentration des Giftes im Blute,

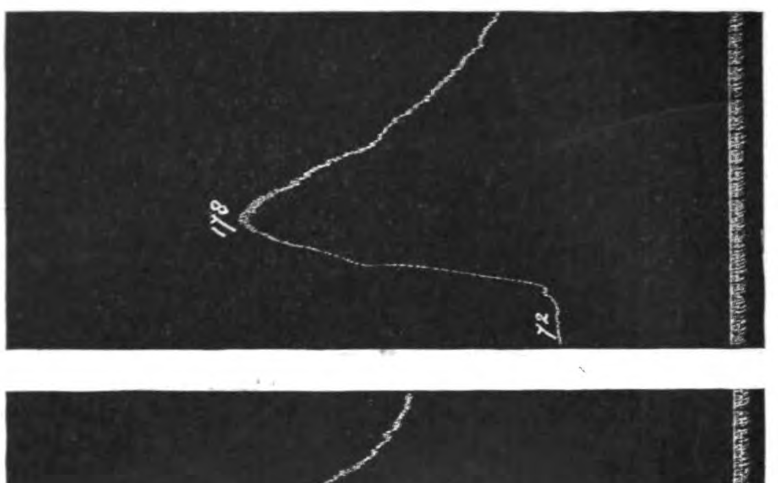




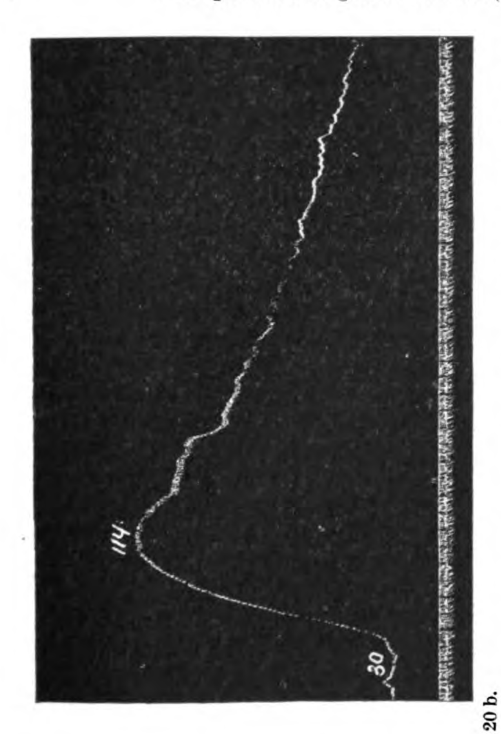


Abb. 20 a. Einfluß von Adrenalin auf den Blutdruck nach wiederholten Eukupineinspritzungen. Jeweils wird $^1/_{20}$ mg Adrenalin intravenös injiziert, zwischen den Adrenalininjektionen wird jedesmal 5 mg Eukupin biHCl injiziert. Die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins bleibt nahezu ungeändert.

2. Herzdilatation, 3. bei Vuzin durch die Verengerung der peripheren Gefäße (die allerdings im plethysmographischen Versuche nicht deutlich zutage tritt und daher wahrscheinlich nicht sehr hochgradig ist).

Nach Einspritzung größerer Dosen müssen sich die verschiedenen Faktoren in stärkerem Maße geltend machen und dadurch die Blutdrucksenkung stärker werden. Bei wiederholten Einspritzungen wird das noch nicht ganz wieder ausgewaschene Herz je länger je mehr vergiftet werden, und dadurch jede folgende Blutdrucksenkung stärker und in geringerem Maße reversibel sein.

Nach kleinen Dosen (0,1—1 mg) trat manchmal eine Blutdrucksteigerung ein. Hiermit stimmt, daß in manchen Versuchen am Langendorff-



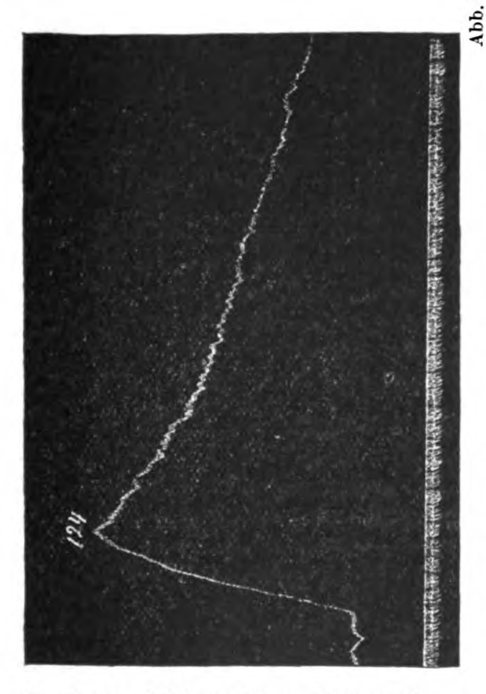


Abb. 20 b.

apparat diese kleinen Dosen (1 : 1 400 000—1 : 140 000) Erregung des Herzens veranlassen.

8. In den Blutdruckversuchen an decerebrierten Katzen ergab sich ferner, daß Adrenalin, abwechselnd mit Vuzin intravenös eingespritzt, allmählich eine immer geringere Blutdrucksteigerung hervorrief. Abb. 19 veranschaulicht den Vorgang.

Spritzt man dagegen abwechselnd Adrenalin und Eukupin intravenös ein, dann bleibt die Adrenalinwirkung ziemlich unverändert (Abb. 20).

Eine Erklärung für das verschiedene Verhalten von Vuzin und Eukupin können wir nicht geben.

Auch die Vagusreizung wurde nach Einspritzung von Vuzin weniger wirksam auf das Herz.

In einem Versuche, in welchem anfangs faradische Reizung des rechten Vagus mit 300 Kronecker-Einheiten (2 Akkumulatoren) gut wirksam war, hatte nach Einspritzung von insgesamt 15 mg Vuzin dieselbe Reizung gar keine Wirkung mehr, während Reizung mit 1000 Kronecker-Einheiten noch schwach wirksam war. $^{1}/_{20}$ mg Adrenalin verursachte in diesem Stadium noch eine deutliche Blutdrucksteigerung, nach weiteren 5 mg Vuzin stand das Herz still.

9. Vergleich mit anderen Chinaalkaloiden und ihren Derivaten.

Herz von kaltblütigen Tieren.

Chinin. Die Wirkung von Chinin auf das Froschherz ist außer durch verschiedene ältere Untersucher, welche Chinin auf das Herz brachten[1]),

[1]) Lit. bei Santesson.

vor allem durch Santesson[1]) (am Williams-Apparat), Smith und Fantus[2]) (Durchströmung des Froschherzens in situ), und Biberfeld[3]) (an der Straub-Kanüle), untersucht. Sie fanden sämtlich bei genügend hoher Konzentration (für das durchströmte Herz 1 : 50 000, für die Straub-Kanüle 1 : 5000) eine nachteilige Wirkung, welche sich in Verkleinerung der Kontraktionen, Herzdilatation und Pulsverlangsamung äußerte (aus der Kurve von Smith und Fantus ist diese letztere nicht deutlich) manchmal auch Frequenzhalbierung. Durch Waschen mit Ringerlösung war die Wirkung nicht (Smith und Fantus) oder nur teilweise (Biberfeld) reversibel, durch Waschen mit Blut (Santesson) bei nicht zu starker Beschädigung wohl.

De Arric[4]) untersuchte den Einfluß von Chinin auf das Schildkrötenherz. Er fand nach größeren Konzentrationen eine Beschädigung, nach kleineren eine Erregung des Herzens (allerdings mit Pulsverlangsamung). Frédéric und Terroine[5]) beobachteten am Schildkrötenherz dagegen ausschließlich lähmende Wirkungen. Rohde (isometrische Druckkurve) beobachtete nach kleinen Dosen manchmal Erregung.

Andere China-Alkaloide. Santesson sowie Frédéric und Terroine untersuchten die Wirkung von Conchinin, Cinchonin und Cinchonidin auf Frosch- und Schildkrötenherz. Qualitativ war die Wirkung die gleiche wie die von Chinin. Letztgenannte Untersucher bemerkten, daß die linksdrehenden Basen (Chinin und Cinchonidin) stärker wirken als die rechtsdrehenden Isomeren.

Optochin. Smith und Fantus beobachteten am Froschherzen eine Abnahme sowohl der Diastole als der Systole bei Durchströmung mit Optochin 1 : 50 000 in Ringerlösung.

Ich selbst fand an der Straubkanüle Verminderung der Kontraktionen und Überleitungsstörung bei Eukupin mit Sicherheit bei 1 : 50 000, nach Vuzin mit Sicherheit bei 1 : 150 000. Stillstand trat nach Eukupin in Diastole, nach Vuzin in Systole auf, mit Sicherheit bei Verdünnung 1 : 1500. Die Wirkung war mit Ringerlösung nicht, mit Blut nur teilweise auswaschbar.

Säugetierherz.

Chinin schwächt in Konzentrationen von 1 : 10 000 und 1 : 2000 am Kaninchenherz (nach dem Langendorffschen Verfahren) die Herzkontraktion. Manchmal trat eine Anfangserregung auf [Hedbom[6])].

Die Wirkung von Optochin am Langendorffherzen wurde durch ten Doesschate und Storm v. Leeuwen[7]) untersucht. Bei Durchströmung mit einer Lösung von 1 : 20 000 in Tyrode trat Herzstillstand auf, 1 : 40 000 bewirkte Kleinerwerden der Kontraktionen, die Wirkung war meistens mit Tyrode auswaschbar. Bei Versuchen an Katzenherzen am isolierten Herz-Lungenkreislauf nach Starling ergab sich nach 10 mg Optochin bereits eine deutliche Beschädigung des Herzens.

Ich fand bei Eukupin und Vuzin in kleinen Konzentrationen (1 : 1 000 000) manchmal Erregung, nach stärkeren Konzentrationen Abnahme der Kontrak-

[1]) Santesson, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **32**, 361. 1893.

[2]) Smith und Fantus, Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. 8, 52. 1916.

[3]) Biberfeld, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **79**, 367. 1915.

[4]) De Arric, Soc. Roy. de Bruxelles, Mai 1912, zit. nach Sollmann. A manual of Pharmacology 1918, S. 462.

[5]) Frédéric und Terroine, Journ. de Physiol. et de Pathol génér. **15**, 961, zit. nach Biberfeld, l. c.

[6]) Hedbom, Skand. Archiv f. Physiol. **9**, 1.

[7]) Ten Doesschate und Storm van Leeuwen, Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1917, 2. Hälfte, S. 676.



tionen. 1 : 10 000 verursachte Stillstand in maximaler Systole, die Wirkung war mit Ringer nicht oder kaum, mit Blut etwas besser auswaschbar.

Periphere Blutgefäße.

Chinin wirkt auf die Froschgefäße meistens verengernd, nur wenn die Gefäße sehr stark verengt sind, tritt Erweiterung auf [Biberfeld[1])]. Bei Säugetieren werden die peripheren Blutgefäße erweitert[2]), dasselbe beobachtete Maragliano[3]) am Menschen.

• Optochin verengt die peripheren Blutgefäße bei Fröschen und Säugetieren (Smith und Fanthus). Ich fand nach Eukupin stets Gefäßerweiterung, nach Vuzin meist Verengerung, während manchmal Erweiterung vorher ging.

Coronargefäße.

Chinin erweiterte in den Versuchen von Hedbom die Coronargefäße des Kaninchenherzens.

Optochin erweiterte die Coronargefäße des Langendorffherzens in den Versuchen von ten Doesschate und Storm v. Leeuwen. Ich selbst fand nach Eukupin und Vuzin Erweiterung. (Am Starling-Präparat, nicht dagegen am Langendorff-Präparat, wo die Wirkung durch die Abschwächung der Herzkontraktion verdeckt wird.)

Lungengefäße.

Macht[4]) beobachtete an isolierten Ringen aus der A. pulmonaris des Schweins Erschlaffung durch Chininsulfat 1 : 200.

Intravenöse Einspritzung bei Säugetieren.

Chinin verursacht nach Briquet, Cerna, Eulenburg und Kuhn ausschließlich Blutdrucksenkung, nach Santesson nach kleinen Dosen auch Blutdrucksteigerung. Biberfeld beobachtete allein Blutdrucksenkung.

Auch Chinotoxin (Biberfeld) bewirkte ausschließlich Blutdrucksenkung.

Optochin. Smith und Fanthus, ten Doesschate und Storm van Leeuwen beobachteten eine starke Blutdrucksenkung. Beide Arbeiten betrachten als Ursache dieser Senkung in erster Linie die depressive Wirkung auf das Herz.

Auch bei Menschen kann intravenöse Einspritzung von Optochin Herzstillstand verursachen (Smith und Fanthus). Morgenroth[5]) meint, daß es sich hier um eine Wirkung auf das Zentralnervensystem handelt.

Wie wir sahen, sind bei intravenöser Injektion von Eukupin und Vuzin bei decerebrierten Katzen mit durchtrennten Vagi in erster Linie die Herzschwäche, daneben die Erweiterungen und Verengerungen in den verschiedenen Gefäßgebieten für die Blutdrucksenkung verantwortlich zu machen.

Es ergibt sich aus dieser Zusammenfassung, daß qualitativ zwischen den verschiedenen Chininderivaten große Übereinstimmung besteht. Nur besteht bei den peripheren Gefäßen der Unterschied, daß sie von Optochin und Vuzin verengert, von Chinin und Eukupin erweitert

[1]) Biberfeld, l. c. Andere Autoren beobachteten entweder Erweiterung oder Verengerung, oder diese beide abwechselnd (vgl. Rohde).

[2]) Briquet, Cerna, Eulenburg, Kuhn, zit. nach Stokvis, Voordrachten 3, 216.

[3]) Maragliano, zit. nach Rohde in Heffters Handbuch.

[4]) Macht, Journ. of phamacol. a. exp. therapeut. 6, 13. 1914/15.

[5]) Morgenroth, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 35/36.



werden. Die Lungengefäße dagegen werden von Chinin und Chinidin erweitert, von Eukupin und Vuzin verengert.

Ein weiterer Unterschied besteht darin, daß Chinin und Eukupin das Froschherz in Diastole, Optochin dasselbe in Mittelstand, Vuzin in Systole oder Mittelstand zum Stillstande bringen.

Die starke systolische Kontraktion des Säugetierherzens am Langendorfpräparat wird in der Literatur von Chinin und Optochin nicht gemeldet.

V. Beeinflussung der Atmung.

A. Wirkung auf das Atemzentrum.

Dreimal wurde bei decerebrierten Katzen von 1,32—1,55 kg mit durchschnittenen Vagi, welche spontan atmeten, die Atmung durch einen Mareyschen Tambur von der Trachealkanüle aus registriert, während verschiedene Dosen Vuzin intravenös eingespritzt wurden. Einmal geschah dasselbe bei einer Katze von 1,45 kg mit Eukupin. Einmal wurde bei einem Thalamuskaninchen mit intakten Vagi Eukupin und Vuzin eingespritzt. Die Injektionen hatten folgendes Ergebnis:

Tabelle XIV.

Katzen 1,32 bis 1,55 kg. Durchschnittene Vagi.

Gesamtmenge	Vuzin biHCl	Eukupin biHCl
0,1 mg	1 mal kein Einfluß	
1 mg	4 mal kein Einfluß, 3 mal vorübergehende Schwächung	
5 mg	1 mal Schwächung, 7 mal Erregung mit 2 mal deutlichen Krämpfen des Zwerchfelles, 1 mal starker Verlangsamung, meistens Verschnellung, 1 mal erfolgte Atemstillstand	
10 mg	1 mal Erregung, Krämpfe des Zwerchfelles, danach Atemstillstand	1 mal Erregung, Krämpfe des Zwerchfelles, Atemstillstand †
	Kaninchen 2 kg. Vagi intakt.	
1 mg	1 mal kein Einfluß	
5 mg	1 mal Erregung Atmung, darauf Stillstand †	

Hieraus ergibt sich, daß sowohl Vuzin wie Eukupin in genügend großer Dosis (3—8 mg pro kg intravenös) eine Verstärkung der spontanen Atembewegung veranlaßt (in kleinen Dosen manchmal eine Abschwächung). Diese Wirkung ist nicht von reflektorischen Einflüssen durch den Lungenvagus abhängig, denn sowohl bei intakten wie bei durchschnittenen Vagi tritt die Erregung auf (siehe Abb. 21). Auch ist



sie nicht durch die Erstickung bedingt, denn die Erregung trat auch in denjenigen Fällen ein, worin sich der Blutdruck wieder erholte (Abb. 21).

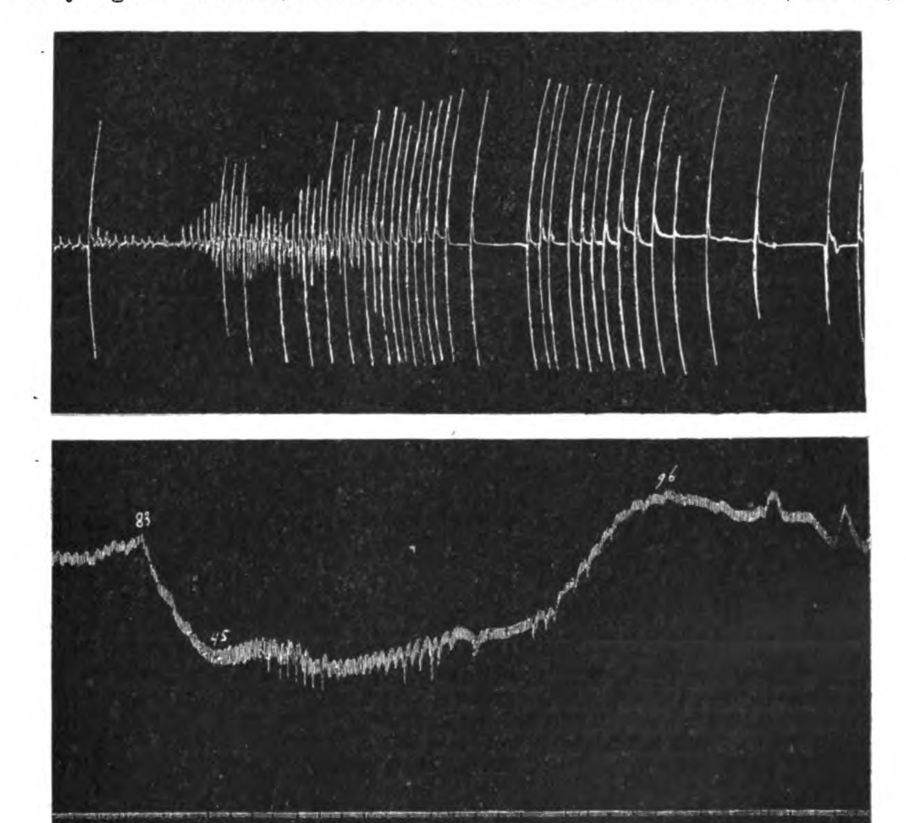
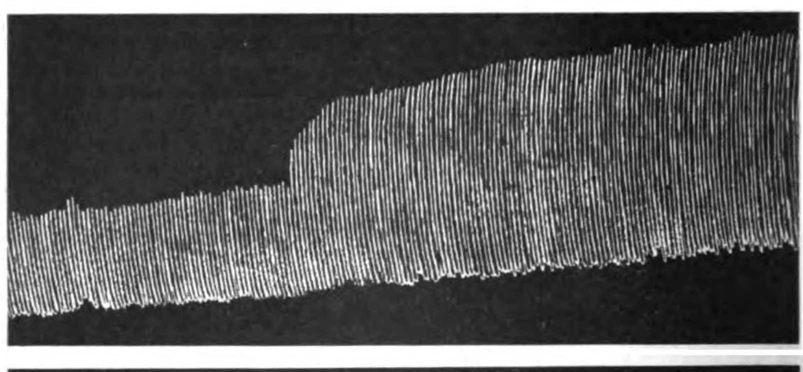


Abb. 21. Decerebrierte Katze mit durchschnittenen Vagi. Obere Linie: Atmung. Inspiration nach unten. Untere Linie: Blutdruck, von der Carotis. Beim Signal 5 mg Vuzin biHCl intravenös eingespritzt: der Blutdruck sinkt, und steigt darauf wieder bis über die Norm. Die Atmung wird anfangs schneller und tiefer, danach treten Atemkrämpfe und Pausen auf.

B. Einfluß auf die Bronchien. (Abb. 22 und 23.)

Der Einfluß von Vuzin biHCl und Eukupin biHCl, Chinin HCl und Chinidin HCl auf die Bronchialmuskeln wurde am Brodieschen Durchblutungsapparat an 11 isolierten Lungen untersucht. Die Veränderungen welche hierbei an den Lungengefäßen auftraten, sind bereits oben (Seite 278) besprochen. In nachstehender Tabelle findet sich der Einfluß auf das Atemvolum durch die verschiedenen Stoffe angeführt.

Vuzin bewirkt demnach meistens Abnahme des Atemvolumens (Abb. 23), d. h. Verengerung der Bronchien (bei gleichbleibendem Drucke der künstlichen Atmung), nur einmal trat Erweiterung der Bronchien auf.



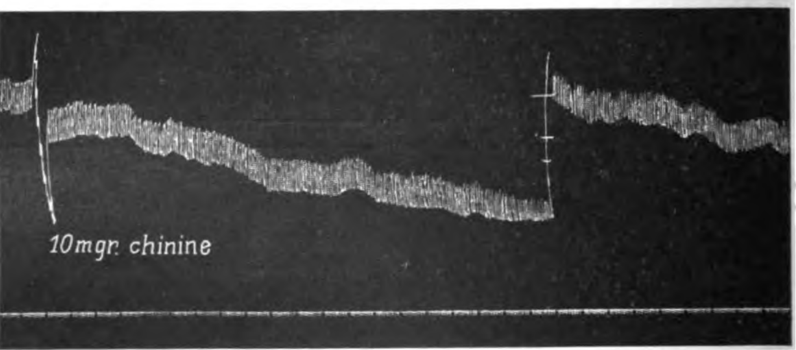


Abb. 22. Isolierte Katzenlunge am Durchblutungsapparat von Brodie. Nach Zusatz von 10 mg Chinin HCl verändert sich die Lungendurchblutung nur wenig. Das Atemvolum nimmt $1^1/_2$ Minuten nach dem Zusatz zuerst schnell, dann langsamer zu. Das Lungenvolum, das schon vorher langsam zunahm, nimmt weiter langsam zu. Obere Reihe: Lungenvolum, untere Reihe: Lungendurchblutung.

Tabelle XV.

Katzenlungen von 0,95 bis 2,25 kg. Blutmenge 80 bis 145 ccm.

Gesamtmenge	Vuzin biHCl 4 Lungen	Eukupin biHCl 6 Lungen	Chinin HCl 4 Lungen	Chinidin HCl 1 Lunge
1 mg	1 mal kein Einfluß	1 mal kein Einfluß		
2 mg			1 mal kein Einfluß	
5 mg		1 mal kein Einfluß	2 mal kein Einfluß (in 2 Präparaten)	2 mal kein Einfluß
10 mg	1 mal kein Einfluß, 3 mal Verkleinerung (in 2 Präparaten) 1 mal Vergrößerung	5 mal kein Einfluß (in 4 Präparaten), 2 mal Vergrößerung (in 2 Präparaten)	4 mal kein Einfluß (in 4 Präparaten), 5 mal Vergrößerung (in 3 Präparaten)	2 mal kein Einfluß

Tabelle XV. (Fortsetzung.)

Gesamt-Menge	Vuzin biHCl 4 Lungen	Eukupin biHCl 6 Lungen	Chinin HCl 4 Lungen	Chinidin HCl 1 Lunge
14 mg	1 mal Verkleinerung			
20 mg			4 mal kein Einfluß (in 3 Präparaten), 1 mal Vergrößerung	1 mal Vergrößerung

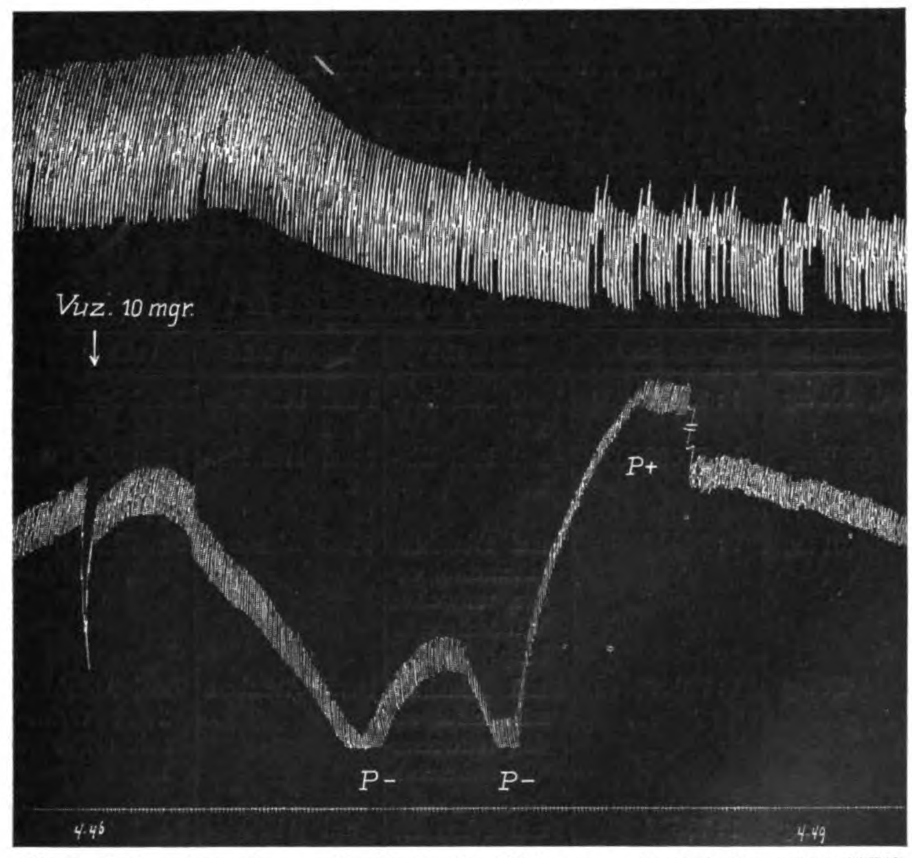


Abb. 23. Isolierte Katzenlunge am Brodieschen Durchblutungsapparat. Nach 10 mg Vuzin biHCl tritt eine Abnahme der Lungendurchblutung auf, gleichzeitig nimmt das Lungenvolum und die Atemschwankungen ab. Obere Reihe: Lungenvolum, untere Reihe: Lungendurchblutung.

Eukupin dagegen veranlaßt ausschließlich Bronchialerweiterung. Auch Chinin und Chinidin gaben in wirksamen Dosen stets Bronchialerweiterung (Abb. 22).

In den Versuchen am Brodie-Apparat ist häufig im Anfang der Durchblutung ein starker Bronchialkrampf vorhanden, zu dessen Aufhebung Adrenalin zum Blute zugesetzt werden muß. In den Versuchen mit Chinidin wurde dieses

absichtlich unterlassen, und bei noch bestehendem Bronchialkrampfe 2 mal 5 mg und 2 mal 10 mg Chinidin zugesetzt. Die Wirkung auf die Durchströmung war sehr deutlich, aber das Atemvolumen blieb unverändert. Die erschlaffende Wirkung dieser Dosen auf die Bronchialmuskeln war also nicht stark genug, um den Anfangsspasmus aufzuheben.

Die Bronchialerweiterung durch Chinin ist in Übereinstimmung mit den Beobachtungen von Trendelenburg[1]) an isolierten Bronchialringen, welche durch Chinin erschlaffen, aber in Gegensatz zu den Ergebnissen von Jackson[2]) welcher Verengerung der Bronchiolen durch Chinin konstatierte.

In zwei von Biberfeld[3]) veröffentlichten Versuchen trat nach intravenöser Einspritzung von Chinin keine, von Cinchotoxin dagegen eine schwache erregende Wirkung auf die Atmung auf.

VI. Wirkung auf Darm und Uterus.

A. Darm.

Untersucht wurden Vuzin, Eukupin und Chinin. Der isolierte Kaninchendarm wurde in Tyrodelösung, der isolierte Katzendarm in Ringerlösung suspendiert und zwar jedesmal in 75 ccm Flüssigkeit. Die Temperatur betrug 37°. Die Ergebnisse sind in Tabelle XVI und XVII zusammengestellt.

Tabelle XVI. Isolierter Kaninchendarm in Tyrode.

Gesamtmenge	Konzentration	Chinin HCl	Eukupin biHCl	Vuzin biHCl
0,0001 mg	1 : 750000000	1 mal kein Einfluß	1 mal kein Einfluß	1 mal kein Einfluß
0,001 mg	1 : 75000000	1 mal kein Einfluß	1 mal kein Einfluß	1 mal kein Einfluß, 1 mal Abnahme
0,01 mg	1 : 7500000	1 mal Abnahme mit nachfolgender, teilweiser Wiederherstellung	1 mal Abnahme	2 mal kein Einfluß, 3 mal Abnahme
0,1 mg	1 : 750000	1 mal Abnahme mit nachfolgender, teilweiser Wiederherstellung	1 mal Abnahme	6 mal Abnahme, 2 mal vorhergeh. schwache Reizung
1 mg	1 : 75000	1 mal Abnahme	1 mal Abnahme	2 mal Abnahme, 1 mal vorhergeh. schwache Reizung
10 mg	1 : 7500	1 mal Abnahme auswaschbar	1 mal Abnahme nicht auswaschbar	2 mal Abnahme nicht auswaschbar

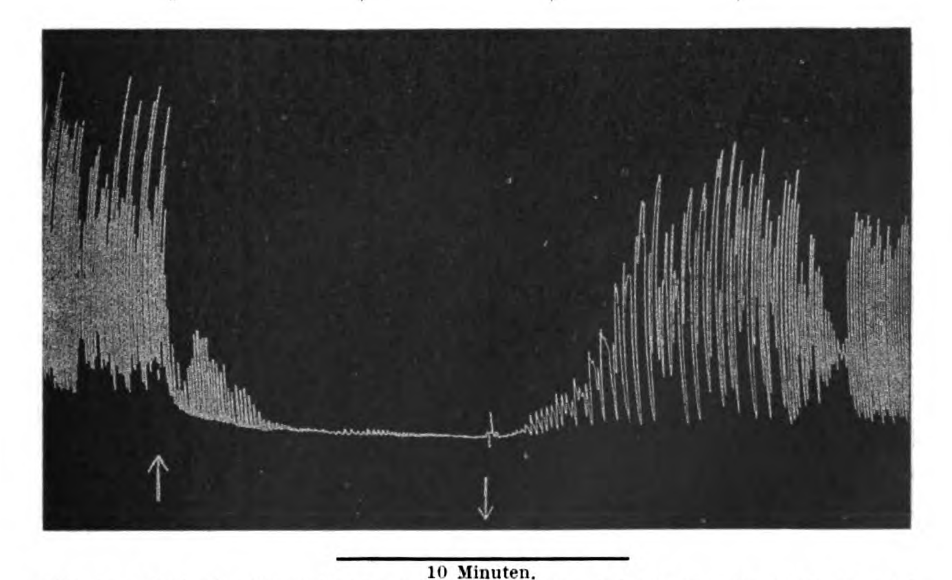
Kontrolle 1 ccm 1 proz. NaH_2PO_4 (in Acidität übereinstimmend mit 10 mg Vuzin biHCl in 1 ccm Wasser): kein Einfluß.

[1]) Trendelenburg, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 69, 79. 1913.
[2]) Jackson, Journal of pharmac. and experim. therap. 5, 479, 1914.
[3]) Biberfeld, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 79, 52. 1916.



Tabelle XVII. Isolierter Katzendarm in Ringer.

Gesamtmenge	Konzentration	Chinin HCl	Eukupin biHCl	Vuzin biHCl
1 mg	1 : 75000	1 mal kein Einfluß	1 mal geringe Tonusabnahme. Spontanbewegungen unverändert	1 mal kein Einfluß
10 mg	1 : 7500	1 mal zuerst Vergröß. der Kontraktion., spät. Verkleinerung. Diese werden langsam und träge	Abnahme und träger werdend. Kontraktionen	



10 Minuten.
Abb. 24. Kaninchendarm in 75 ccm Tyrodelösung ↑ Zusatz von 10 mg Chinin biHCl. Es tritt schnell Lähmung ein. Beim ↓ Auswaschen mit Tyrodelösung, die Darmtätigkeit stellt sich vollständig wieder her.

In 3 Versuchen wurde Vuzin biHCl an Ringerflüssigkeit zugesetzt, worin ein von der Mucosa getrenntes Stück Muscularis vom Katzendarm suspendiert war. In 2 dieser Versuche hatten 0,1, 1 und 10 mg keinen Einfluß. In einem Versuch verursachte 10 mg (Konzentration 1 : 7500) eine starke Tonussteigerung (Abb. 28).

Die Grenzkonzentration für die 3 Alkaloide war am isolierten Kaninchendarm in Tyrodelösung etwa bei 1 : 7 500 000. Der Katzendarm in Ringerflüssigkeit ist wesentlich unempfindlicher, hier trat bei Verdünnungen von 1 : 75 000 noch keine Wirkung ein, erst 1 : 7500 wirkte auf den Katzendarm.

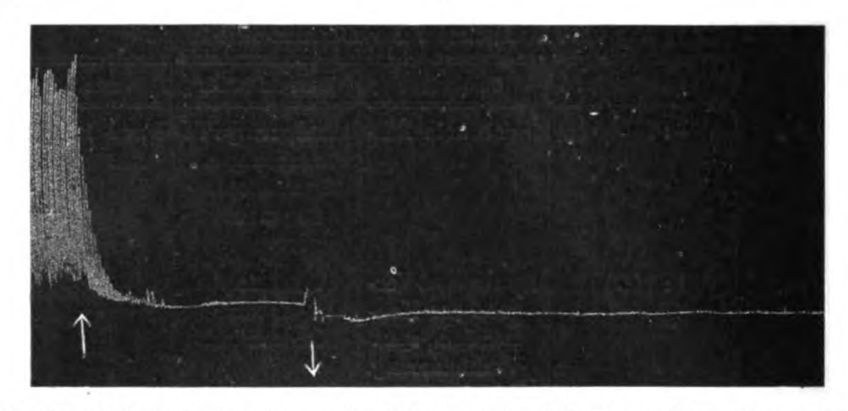


Abb. 25. Kaninchendarm in 75 ccm Tyrodelösung. Beim ↑ Zusatz von 10 mg Eukupin biHCl Bei ↑ Waschen mit Tyrodelösung. Die Lähmung bleibt bestehen.

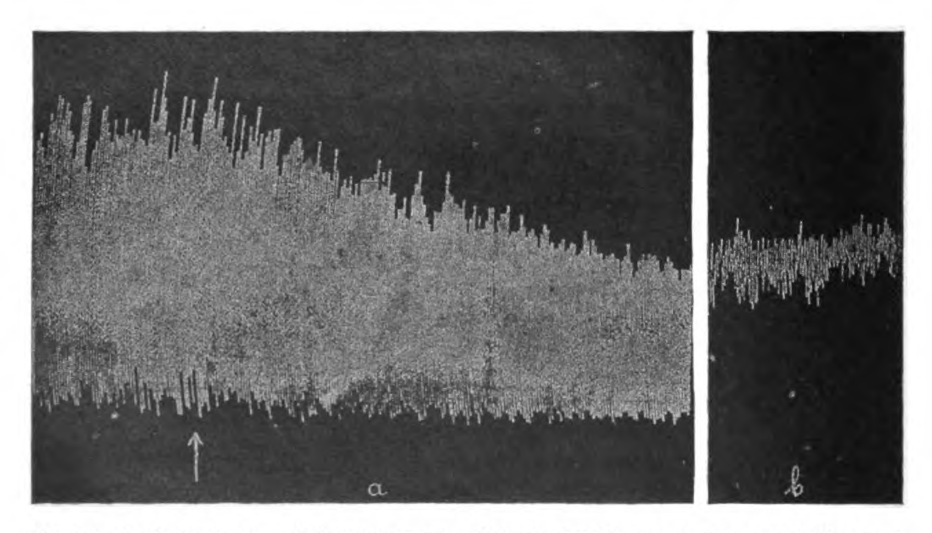


Abb. 26. Kaninchendarm. Einfluß von 0,1 mg Eukupin biHCl. *a* **vor und unmittelbar nach dem Giftzusatz.** *b* **60 Minuten später.**

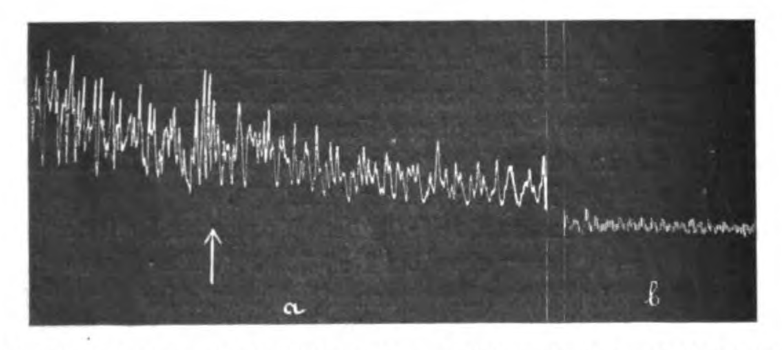


Abb. 27. Katzendarm. Bei ↑ Zusatz von 10 mg Eukupin biHCl. *b* **nach 45 Minuten.**

Konzentrationen von 1 : 750 000 haben auf den Kaninchendarm eine allmählich fortschreitende Abnahme zur Folge, noch nach 40 Minuten nehmen die Kontraktionen an Höhe ab.

Im allgemeinen haben also die 3 untersuchten Stoffe am Darm rein lähmende Wirkungen.

Abb. 24—28 können als Beispiele unserer Resultate dienen.



Abb. 28. Katzendarm ohne Mucosa. Beim ↑ Zusatz von 10 mg Vuzin biHCl. Starke Tonussteigerung ließ sich in reiner Ringerlösung auswaschen.

B. Wirkung auf den Uterus.

Der isolierte Katzenuterus wurde in 75 ccm Ringerlösung, der Kaninchen- und der Meerschweinchenuterus wurden in ebenso viel Tyrodelösung suspendiert.

Die Wirkung der Alkaloide ergibt sich aus den folgenden Tabellen:

Von einem Meerschweinchenuterus wurden beide Hörner in 75 ccm Tyrodeflüssigkeit suspendiert, und danach Vuzin biHCl zugesetzt. Am ersten Horn gab nun 0,1 mg Vuzin eine Verstärkung der Spontanbewegungen. Beim zweiten Horn hatte 0,05 mg

Tabelle XVIII. Isolierter Katzenuterus in Ringerlösung.

Gesamtmenge	Konzentration	Chinin biHCl	Eukupin biHCl	Vuzin biHCl
0,01 mg	1 : 7 500 000	1 mal kein Einfluß		
0,1 mg	1 : 750 000	2 mal kein Einfluß	1 mal geringe Tonusabnahme	1 mal geringe Tonusabnahme
1 mg	1 : 75 000	2 mal Tonusabnahme wobei 1 mal außerdem Abnahme Spontanbewegungen	1 mal Steigerung mit folgenden Tonusabnahme 11 mal direkt schnelle Tonusabnahme	1 mal Tonusabnahme, Abnahme der Spontanbewegungen
3 mg	1 : 25 000	1 mal Tonusabnahme (auswaschbar) und Abnahme Spontanbewegungen (nicht auswaschbar)	1 mal kleine Steigerung mit folgender Tonusabnahme (nicht auswaschbar)	

Tabelle XIX. Isolierter Kaninchenuterus in Tyrode.

0,01 und 1 mg Chinin HCl kein Einfluß, 1 mg: Tonusabnahme (jedes 1 mal).



keinen Einfluß, 0,1 und 1 mg gaben zweifelhafte Tonussteigerung, 10 mg dagegen eine deutliche Tonuszunahme mit kleiner werdenden Kontraktionen (s. Abb. 29). Die Abb. 30—32 zeigen die Wirkung von je 1 mg Chinin (Abb. 30), 1 mg Eukupin (Abb. 31), 1 mg Vuzin biHCl (Abb. 32) am isolierten Katzenuterus in Ringerlösung.

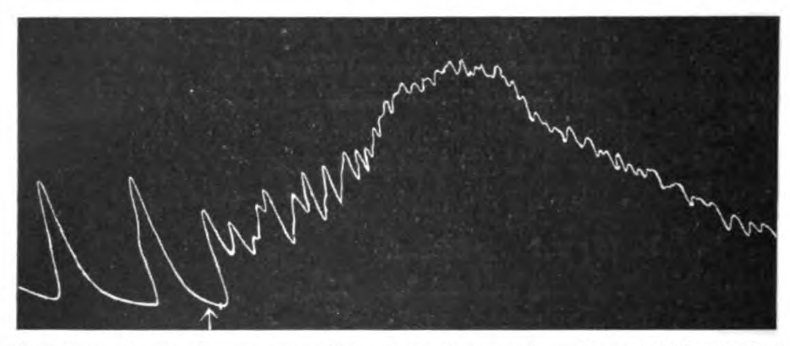
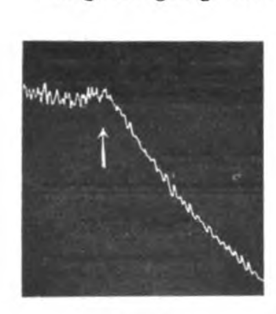
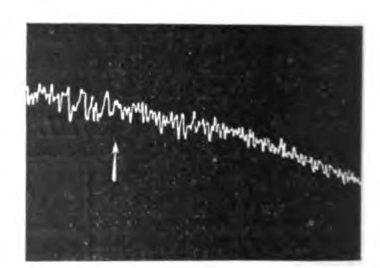


Abb. 29. Meerschweinchenuterus. Beim ↑ Zusatz von 10 mg Vuzin biHCl. Starke Tonussteigerung.

Am Katzen- und Kaninchenuterus traten demnach überwiegend lähmende Wirkungen ein, nur bei Eukupin war gelegentlich eine Anfangserregung zu sehen, der dann schnell Tonusabnahme folgte. Der





10 Minuten.

Abb. 30. Abb. 31. Abb. 32.

Abb. 30. Katzenuterus. Zusatz von 1 mg Chinin biHCl.
Abb. 31. Katzenuterus. Zusatz von 1 mg Eukupin biHCl.
Abb. 32. Katzenuterus. Zusatz von 1 mg Vuzin biHCl.
In allen drei Versuchen nur Lähmungserscheinungen.

eine Versuch am Meerschweinchenuterus mit Vuzin dagegen zeigt deutlich erregende Wirkungen. Weder die Vuzin- noch die Eukupinwirkung ließ sich auswaschen.

Wirkung der anderen China-Alkaloide.

Der Einfluß von Chinin biHCl auf den isolierten Kaninchendarm wurde durch Biberfeld[1]) und Ladisch[2]) untersucht. Ersterer sah nach 5 mg in einer Verdünnung von 1 : 10 000 nur lähmende Wirkung, letzterer nach kleinen Dosen

[1]) Biberfeld, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **79**, 52. 1916.

[2]) Ladisch, Diss. Greifswald, zit. nach Rohde in Heffters Handbuch II, Erste Hälfte, 1920.

Erregung, nach größeren Lähmung. Cinchonin und Cinchonidin wirkten gleich, aber schwächer.

Die Wirkung von Chinin auf den Uterus wurde durch Kurdinowski[1]) untersucht, welcher nach intravenöser Einspritzung von 10—20 mg Chinin-HCl und Chininsulfat pro kg Tier bei Kaninchen stets Erregung des Uterus in situ erhielt. Er bemerkt selber,, daß diese Dosis bereits Herzstillstand geben kann. Kehrer[2]) untersuchte den Einfluß von Chinin-HCl auf den isolierten in 200 ccm Ringerlösung suspendierten Katzenuterus. In seinen Versuchen hatten 3—5 mg (Konzentration 1 : 40 000—1 : 70 000) stets einen erregenden Einfluß. Bei Katzen intravenös eingespritzt gab 100 mg bereits eine deutliche Verstärkung, 2—3 g eine tetanusartige Zunahme der Konzentrationen. Die letztere Zahl dürfte wohl auf einem Druckfehler beruhen. Lieb[3]) fand an einem Meerschweinchen- und einem Hundeuterus Erregung durch Chinin 1 : 100 000 und 1 : 50 000. Nach seinen Kurven hat 1 : 25 000 bereits lähmende Wirkung. Zanda[4]) erzielte am Hunde-, Katzen- und Kaninchenuterus durch Chinin-HCl, wenn die Bewegungen von vornherein stark waren, Erregung, fast stets gefolgt durch Lähmung (Dosen 1 : 5000—1600). Chinidin gab fast stets Lähmung; Cinchonin wirkte wie Chinin, Cinchonidin wie Chinidin. Biberfeld sah nach Chininkonzentrationen 1 : 5000 bis 1 : 10 000 allein Erschlaffung des Kaninchenuterus. Auch Chinicin (= Chinatoxin) hatte nur lähmende Wirkung auf Kaninchendarm und Uterus. Nach Winter[5]) erhöht Chinin den Tonus und regularisiert die Bewegungen. Verschiedene Kliniker gebrauchen mit mehr oder weniger Erfolg Chinin als Wehenmittel. Auch scheint es zur Einleitung des Abortus gebraucht zu werden.

Unsere Resultate: In der Regel Lähmung, nur einmal Erregung des Darmes, einmal Erregung des Uterus, und der Widerspruch zwischen diesen Resultaten und den von manchen früheren Untersuchern, ist nicht durch Verschiedenheit in der Art der Versuchstiere zu erklären. Kurdinowski arbeitete mit Kaninchen, Kehrer mit Katzenuteri, und beide brauchten auch ungefähr dieselben Dosen. Wir haben hier wieder einen der Fälle vor uns, in denen ein und dasselbe Gift in den Händen verschiedener Untersucher und zu verschiedenen Zeiten entgegengesetzte Wirkung hervorruft. Im Falle des Atropins konnte die Ursache dieser Widersprüche kürzlich im hiesigen Institut durch Le Heux aufgeklärt werden. Es muß weiteren Untersuchungen vorbehalten werden, auch die verschiedene Wirkungsweise der Chinaalkaloide auf Uterus und Darm aufzuklären.

VII. Wirkung auf Nervensystem und Muskeln.

A. Cornea.

Durch die Versuche von Morgenroth und Ginsberg[6]) war schon bekannt, daß Chinin, Hydrochinin, Optochin, Isopropylhydrocuprein und

[1]) Kurdinowski, Arch. f. Gyn. 78, 539. 1906.
[2]) Kehrer, Arch. f. Gyn. 81, 160. 1907.
[3]) Lieb, Amer. journ. of obstetr. a. dis. of wom. a. childr. 69,1. 1914.
[4]) Zanda, Arch. internat. de pharm. et de thér. 20, 417. 1910.
[5]) Winter, zit. nach Rohde.
[6]) Morgenroth, und Ginsberg, Berl. klin. Wochenschr. 1912, S. 2183 und 1913, S. 343.



Eukupin eine Anästhesie der Kaninchencornea hervorrufen. Wir haben ihre Versuche mit Eukupin und Vuzin wiederholt. Hierbei wurden die zu untersuchenden Substanzen in der gewünschten Konzentration in destilliertem Wasser gelöst, und in den durch Vorziehen des unteren Augenlides gebildeten Sack eingeträufelt, so daß die ganze Cornea in die Flüssigkeit eintauchte; nach einer Minute wurde dann das Gift durch Waschen wieder entfernt. Von Zeit zu Zeit wurde nachgesehen, ob auf Berühren der Cornea mit einer Schweinsborste oder Drücken mit einer Sonde noch ein Lidreflex auftrat. War mit der Schweinsborste kein, mit der Sonde dagegen wohl noch ein Reflex auszulösen, dann sprechen wir von Hypästhesie, war mit der Sonde auch kein Reflex mehr auszulösen, dann von vollkommener Anästhesie. Für jedes der Gifte wurden zwei Kaninchen verwendet, das eine bekam in ein Auge eine Lösung von 1 : 100, in das andere von 1 : 100 000. Das andere bekam in die Augen Lösungen von 1 : 1000 und 1 : 10 000. Der Grad von Anästheise bzw. Hypästhesie erhellt aus den nachfolgenden Tabellen.

Tabelle XX.

Konzentration	Vuzin biHCl		Eukupin biHCl	
	Zeitverlauf zwischen Auswaschung und Anfang der		Zeitverlauf zwischen Auswaschung und Anfang der	
	Hypästhesie	Vollkommenen Anästhesie	Hypästhesie	Vollkommenen Anästhesie
1 : 100	unmittelbar	unmittelbar	unmittelbar	unmittelbar
1 : 1000	unmittelbar	12 Minuten	5 Minuten	20 Minuten
1 : 10 000	14 Minuten	trat nicht ein	47 Minuten	trat nicht ein
1 : 100 000	45 Minuten	trat nicht ein	trat nicht ein	trat nicht ein

Tabelle XXI.

Konzentration	Vuzin biHCl		Eukupin biHCl	
	Es bestand:		Es bestand:	
	Hypästhesie	vollkommene Anästhesie	Hypästhesie	vollkommene Anästhesie
1 : 100	mehr als 15 Tage	14 Tage	27 Tage	Zwischen 16 und 20 Tagen
1 : 1000	zwischen 9 u. 18 Stunden	zwischen $2^1/_2$ u. $5^1/_6$ Stunde	zwischen 2 und 7 Stunden	50 Minuten
1 : 10000	55 Minuten	0	15 Minuten	0
1 : 100000	45 Minuten	0	0	0

Beide Alkaloide rufen also in Form ihrer doppelsalzsauren Salze eine je nach der Konzentration kürzer oder länger dauernde, mehr oder weniger langsam eintretende Anästhesie hervor. Die Grenzkonzentration, welche noch gerade Hypästhesie ergibt, ist für Vuzin biHCl

1 : 100 000, für Eukupin 1 : 10 000, die Dosis, welche noch gerade vollständige Anästhesie bewirkt, ist für beide 1 : 1000. Diejenige Konzentration, welche Normalanästhesie (Morgenroth und Ginsberg, diejenige Konzentration, welche eine $^1/_2$—$1^1/_2$ Stunde dauernde Anästhesie hervorruft) bewirkt, ist für Vuzin biHCl zwischen 1 : 1000 und 1 : 10 000, für Eukupin biHCl bei 1 : 1000 (Morgenroth und Ginsberg fanden als Eukupinkonzentration, welche gerade Normalanästhesie hervorrief, 1 : 1000—0,8 : 1000).

In stärkeren Konzentrationen wirken beide Alkaloide schädlich. Vuzin biHCl 1 : 1000 rief geringe Hyperämie und Chemosis hervor, Eukupin biHCl wirkte in dieser Verdünnung noch nicht reizend. Vuzin biHCl 1 : 100 rief heftige Abwehrbewegungen hervor, nach dem Auswaschen bestand sofort eine starke Hyperämie der Augenlider und der Conjunctiva bulbi, starke Chemosis der Conjunctiva und Trübung der Cornea. Bei Berührung der Cornea mit der Sonde ließ sich ein Teil des Corneaepithels loslösen. Fluorescein-Natriumlösung färbte die gesamte Cornea, auch denjenigen Teil, an welchem das Epithel nicht entfernt war. Während der folgenden Tage hellte sich das Epithel vom Rande her langsam wieder auf, aber einigermaßen unregelmäßig. Nach 6 Tagen war mit Fluorescein-Natrium keine Färbung mehr hervorzurufen. Das Epithel hatte sich wieder vollständig neu gebildet, abgesehen von einer kleinen Narbe in der Mitte, wo am ersten Tag das Epithel mit der Sonde lädiert war. Die Anästhesie war zu dieser Zeit noch vollkommen.

Auch Eukupin biHCl 1 : 100 reizte zu Abwehrbewegungen. Die Hyperämie und Chemosis der Conjunctiva und die Corneatrübung waren ebenso stark als nach Vuzin. Auch wurde die ganze Cornea mit Fluorescein-Natrium gefärbt. Nach 4 Tagen begann das Epithel vom Unter- und Hinterrande her sich unter Pannusbildung neu zu bilden. Dabei ließ sich jedoch eine deutliche Spannungsverminderung des Augapfels feststellen. Diese ging langsam zurück, der Teil der Cornea, der sich mit Fluorescein färbte, wurde allmählich kleiner, 20 Tage nach der Einträufelung war die Spannung des Augapfels wieder normal und die Hornhaut färbte sich nicht mehr mit Fluorescein. Eine Trübung im Zentrum der Hornhaut blieb dennoch bestehen, bis 27 Tage nach der Einträufelung das Kaninchen getötet wurde. Es bestand zu dieser Zeit ein ausgesprochener Keratokonus und starker Pannus corneae mit Trübung in der Mitte der Hornhaut. Das Auge wurde in 10proz. Formalin fixiert. Mikroskopische Untersuchung durch Dr. G. ten Doesschate (Augenklinik) zeigte ein Ulcus corneae mit tiefem Infiltrat der Hornhaut. Ciliarkörper und Iris waren ohne sichtbare Abweichungen. Zwei andere Kaninchenaugen zeigten eine halbe Stunde bzw. 5 Tage nach der Einträufelung dasselbe anatomische Bild.



Bei einem anderen Kaninchen wurde ein Auge in gleicher Weise behandelt (1 Minute lang 1 proz. Eukupinlösung in den Conjunctivalsack).

Der Verlauf war im wesentlichen der gleiche, $^1/_2$ Stunde nach der Einträufelung wurde die vordere Augenkammer punktiert und der Eiweißgehalt des Kammerwassers nach Wessely[1]) bestimmt. Dasselbe enthielt 0,8% Eiweiß. Zwei normale Kaninchenaugen, bei welchen gleichzeitig der Eiweißgehalt des Kammerwassers bestimmt wurde, ergaben 0,04 und 0,02% Eiweiß. (Diese Zahlen entsprechen den Ergebnissen von Wessely.)

Aus der mikroskopischen Untersuchung, dem hohen Eiweißgehalt des Kammerwassers und der verminderten Spannung dürfen wir den Schluß ziehen, daß nicht allein die oberflächlicheren, sondern auch die tieferen Teile der Hornhaut von der Reizwirkung des in den Bindehautsack eingeträufelten Eukupins betroffen werden.

B. Wirkung auf die sensiblen Fasern des Froschischiadicus.

Der Einfluß von Eukupin und Vuzin auf die afferenten Fasern des Froschischiadicus wurde im wesentlichen nach der Technik von Sollmann[2]) untersucht.

Bei einer Anzahl Eskulenten wurde durch einen Einstich mit der Nadel das Gehirn vom Rückenmark getrennt und die Tiere nach 24 Stunden zum Versuche benutzt, wobei sie sämtlich gute Reflexerregbarkeit hatten. Der Bauch wurde eröffnet, die Eingeweide entfernt und in die Bauchtasche ein Stückchen Watte, getränkt mit der gewünschten Konzentration, gebracht und die Bauchtasche weiter mit der Lösung gefüllt. Von Zeit zu Zeit wurde dann durch Reizung der Zehen mit dem faradischen Strom ein Beugereflex ausgelöst. Wenn dies nicht mehr glückte, wurde durch elektrische Reizung der Vorderpfote an der gleichen Seite ein Beugereflex des Hinterbeines ausgelöst. Dies war dann stets noch möglich. Die sensiblen Bahnen werden also vor den motorischen gelähmt.

Die Ergebnisse sind aus folgender Tabelle zu ersehen.

Tabelle XXII.

In die Bauchtasche gebracht	Reflex verschwunden nach	Bemerkungen
Ringerlösung $^2/_3$	105 Minuten	Stimmt in molekularer Konzentration mit Eukupin und Vuzin 1% in aqua dest. überein.
0,1% NaCl	120 ,,	
Eukupin biHCl 1:100000 in Ringer $^2/_3$	69 ,,	
,, ,, 1:10000 ,, ,,	113 ,,	
,, ,, 1:1000 ,, ,,	111 ,,	
,, ,, 1:100 in aqua dest.	23 ,,	
Vuzin biHCl 1:1000 in Ringer $^2/_3$	40 ,,	
,, ,, 1:100 in aqua dest.	20 ,,	Zuerst Reizung
Novocain HCl $^1/_2$% in NaCl 0,6%	20 ,,	Übereinstimmend mit dem Ergebnis von Sollmann.

[1]) Wessely, Graefes Archiv f. Ophthalmol. **50**, 123. 1900.

[2]) Sollmann, Journ. of pharmacol. a. experim. therapeut. **11**, 1. 1918.



Vuzin biHCl beschädigt also die sensiblen Nervenfasern schon in einer Konzentration 1 : 1000, Eukupin biHCl erst in einer Konzentration 1 : 100. Stets trat die Wirkung auf die sensiblen Fasern früher ein als auf die motorischen.

C. Motorische Fasern des Froschischiadicus.

Nach der von Zorn[1]) angegebenen Technik wird das Nerv-Muskelpräparat (N. ischiadicus, M. gastrocnemicus) eines Frosches in eine feuchte Kammer gebracht, derart, daß der Nerv in seiner Mitte in ein Schälchen von $^1/_2$ ccm Inhalt eintaucht, das mit der zu untersuchenden Lösung gefüllt ist. An beiden Seiten des Schälchens liegt der Nerv auf Elektroden, welche durch eine Pohlsche Wippe abwechselnd mit dem Induktorium in Verbindung gebracht werden. Von Zeit zu Zeit wird bestimmt, bei welchem Rollenabstand der Öffnungsinduktionsschlag, peripher von dem Schälchen einwirkend, noch gerade eine Kontraktion des Muskels hervorruft. Es wurde dann stets untersucht, bei welchem Rollenabstand bei Reizung muskelwärts von dem Schälchen noch gerade eine Schwellenkontraktion ausgelöst werden konnte.

Das Ergebnis ist aus folgender Tabelle zu ersehen:

Tabelle XXIII. Einfluß auf Nervenleitung.

Konzentration	Eukupin biHCl	Vuzin biHCl
1:1000 in Frosch-Ringer	Nach 45 Min. nahezu unverändert.	Nach 1 Std. nicht verändert.
1:100 in Frosch-Ringer	1 mal nach 5 Min. aufgehoben, 1 mal nach 7 Min. aufgehoben, auswaschbar.	1 mal nach 7 Min. aufgehoben, 1 mal nach 8 Min. aufgehoben, 1 mal nach 2 Min. aufgehoben, (in einem 24 Std. alten Präparat) auswaschbar.

In Konzentrationen 1 : 1000 waren also beide Alkaloide auf die motorischen Nervenfasern ohne Einfluß. In der Konzentration 1 : 100 wurde die Nervenleitung schnell aufgehoben, die Wirkung war auszuwaschen.

D. Wirkung auf das Rückenmark von Warmblütern.

Um eine etwaige Wirkung von Vuzin und Eukupin auf die Reflexerregbarkeit des Rückenmarks zu untersuchen, wurden beide Stoffe intravenös eingespritzt bei dezerebrierten Kaninchen, bei welchen nach der Methode von Sherrington[2]) an einem der Hinterbeine ein Reflexpräparat gemacht worden war nach der zur Zeit im hiesigen Laboratorium gebräuchlichen Technik. Dabei wird der isolierte N. ischiadicus jeweils 5 Sek. lang faradisch gereizt, stets mit der gleichen Stromstärke und in regelmäßigen Zeitabständen. Registriert werden die Kontraktionen des isolierten M. rectus femoris. Die sämtlichen übrigen Nerven und Muskeln zwischen Becken und Femur sind durchschnitten, die Hinterpfote ist mit dem Knie in einer Klemme fixiert.

Im ersten Versuch an einem Kaninchen von 2 kg betrug die Reizstärke 1500 Kroneckereinheiten, der Schlitten wurde von 2 Akkumulatoren getrieben,

[1]) Zorn, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **12**, 529. 1913.

[1]) Sherrington, Journ. of phys. **38**, 375. 1909.



in den sekundären Strom war ein Widerstand von 20 000 Ω eingeschaltet. Die Reizung dauerte jeweils 5 Sekunden in Abständen von 2 Minuten. Nachdem 8 malige Normalreizung nahezu konstante Reflexgröße ergeben hatte, wurde 2 mg Vuzin biHCl intravenös eingespritzt, danach noch 2 mal 5 mg und 3 mal 10 mg. Die Höhe der Reflexzuckungen ist in Abb. 33 angegeben.

Bei einem zweiten dezerebrierten Kaninchen (1,8 kg) wurden jeweils in denselben Zeitabschnitten die gleichen Mengen Vuzin (berechnet pro kg Tier) intravenös eingespritzt und dabei der Blutdruck mit dem Quecksilbermanometer registriert. Die erhaltene Blutdruckkurve ist auf der Abbildung 33 mit ... angegeben.

Aus der Kombination dieser beiden Versuche ergibt sich, daß die Höhe der Reflexzuckungen sich so lange nicht verändert, als der Blutdruck konstant bleibt. Erst wenn der Blutdruck endgültig heruntergeht, werden auch die Reflexzentren des Rückenmarks geschädigt.

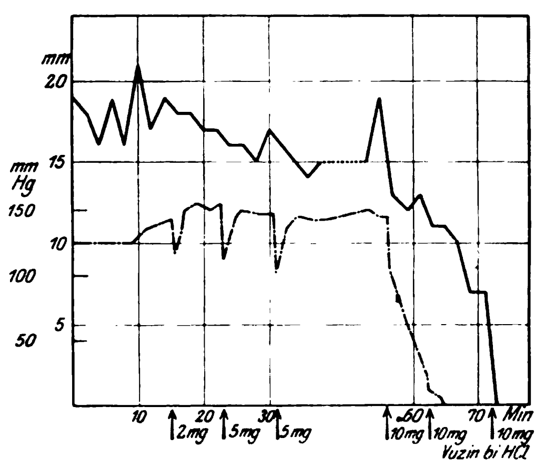


Abb. 33. Reflexzuckungen des M. rectus femoris beim decerebrierten Kaninchen auf Reizung des N. ischiadicus. ——— Höhe der Reflexzuckungen. ·················· Blutdruck bei einem anderen Kaninchen, das gleichzeitig die gleichen Mengen Vuzin biHCl intravenös bekam ↑ Vuzininjektion (intravenös) Die Reflexgröße nimmt erst ab, wenn der Blutdruck stark sinkt.

Der entsprechende Versuch mit Eukupin wurde an einem dezerebrierten Kaninchen von 1,3 kg angestellt, bei welchem gleichzeitig die Reflexe ausgelöst und der Blutdruck von der Carotis aufgezeichnet wurde. Die Reizung fand alle 2 Minuten mit 2000 Kroneckereinheiten eines mit 2 Akkumulatoren bespannten Schlittens statt, im sekundären Kreise befand sich ein Widerstand von 20 000 Ω, jeder Reiz dauerte 5 Sekunden.

In Abb. 34 ist zu sehen, daß die anfängliche geringe Blutdrucksenkung keinen Einfluß auf die Reflexhöhe ausübt, erst gegen Ende des Lebens des Tieres bei eintretendem Herzstillstand sinkt die Kontraktionshöhe plötzlich ab bis 0.

Vuzin und Eukupin haben also in Dosen, welche den Blutdruck noch nicht auf ganz niedrige Werte herabdrücken, keinen Einfluß auf die Reflexzentren des Rückenmarks.

E. Der Einfluß von Vuzin und Eukupin auf das Vaguszentrum und auf das

F. Atemzentrum sind oben S. 285—289 und 302 besprochen.

G. Wirkung auf das Nerv-Muskelpräparat.

Um den Einfluß von Eukupin, Vuzin und Chinin auf die Reizbarkeit und Ermüdbarkeit des Muskels bei direkter und indirekter Erregung zu untersuchen, wurde von Eskulenten ein Läwen-Trendelenburg-Präparat gemacht, das von der Aorta aus mit Lösungen dieser Alkaloide in Ringer durchströmt wurde. Dabei war jedoch die eine A. iliaca abgebunden, so daß nur ein Hinterbein vergiftet



wurde, während das andere zum Vergleich dienen könnte. Nach verschieden langer Zeit wurde dann von dem vergifteten Bein ein Nerv-Muskelpräparat (M. gastrocnemius-N. ischiadicus) gemacht, dieses in der feuchten Kammer aufgehangen und alle 2 Sekunden mit einem Öffnungsinduktionsschlag gereizt, und zwar abwechselnd 1 mal direkt der Muskel, das andere Mal indirekt der N. ischiadicus. Nachdem die Ermüdungskurve vollständig aufgezeichnet war, wurde von dem beschützten Bein auf dieselbe Weise ein Nerv-Muskelpräparat gemacht, und der gleiche Versuch an diesem wiederholt. Zur Kontrolle wurde ein solches Präparat $^1/_2$ Stunde lang mit reiner Frosch-Ringerlösung durchströmt. Letzteres bewirkte keine Änderung der Kurve.

Um zu untersuchen, ob die Wirkung der Alkaloide in Ringerlösung auszuwaschen ist, wurde auf dieselbe Weise in einer anderen Versuchsreihe zuerst der ganze Frosch durchströmt, darauf erst die eine Arteria iliaca abgebunden, und nun die andere Pfote mit reiner Ringerlösung durchströmt. Darauf wurden die beiden Ermüdungsreihen aufgezeichnet[1]).

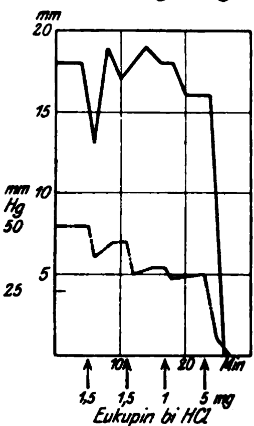


Abb. 34. Reflexhöhe wie in Abb. 37. —·—·—· Gleichzeitig registrierter Blutdruck. ↑ Einspritzungen von Eukupin biHCl (intravenös). Die Reflexgröße sinkt erst, wenn der Blutdruck beinahe bis auf 0 heruntergegangen ist.

Die folgenden Tabellen geben das Ergebnis dieser Versuche in Zahlen an. Die Länge der Ermüdungsreihen ist in Millimetern angegeben, bei stets der gleichen Geschwindigkeit des Kymographions. Zur Verdeutlichung sind einige der Kurven nachstehend wiedergegeben.

Aus beiden Tabellen ergibt sich, daß Chinin HCl in genügender Konzentration und nach genügend langer Durchströmungsdauer (1 : 7500 — 15 Minuten, 1 : 5000 — 15 Minuten) die Ermüdbarkeit des Froschmuskels erhöht und die Reizbarkeit, vielleicht auch die Contractilität vermindert, um sie schließlich ganz aufzuheben. Manchmal bleibt nach Erlöschen der Kontraktionen eine teilweise Contractur bestehen. In starker Konzentration ruft Chinin Muskelsteifheit hervor. Die erhöhte Ermüdbarkeit der motorischen Nervenenden tritt eher auf als die der Muskelfasern. Bei geringen Konzentrationen (1 : 7500) wird möglicherweise die Reizbarkeit der motorischen Nervenenden (oder die Reizbarkeit oder das Leitungsvermögen des Nerven) erhöht, da in den hierbei erhaltenen Kurven im Anfang die Kontraktionen auf indirekte Reizung größer sind als die auf direkte Reizung. Dies war bei keinen der normalen Muskeln zu sehen, auch nicht bei denen, welche unmittelbar nach den mit Chinin 1 : 7500 vergifteten, untersucht wurden. Während der Chininvergiftung traten manchmal Unregelmäßigkeiten der Kontraktionshöhen auf. Die Chininwirkung war wenigstens bis zu einem gewissen Grade auszuwaschen.

[1]) Ungefähr übereinstimmend mit der Technik von Secher, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol 78, 445. 1915.

Tabelle XXIV. Vergiftung.

Durchströmt mit	Länge der Ermüdungskurve				Bemerkungen
	Durchströmtes Bein		Geschütztes Bein		
	Auf direkte Reizung	Auf indirekte Reizung	Auf direkte Reizung	Auf indirekte Reizung	
Ringerlösung	> 172 mm	95 mm	> 230 mm	155 mm.	Also Ermüdbarkeit bei indirekt. Reizung erhöht.
Chinin HCl 1:10 000 25′	> 200 mm	80 mm	> 205 mm	105 mm	Wie in Ringer.
Chinin HCl 1:5000 15′	14 mm	0	normal *)	normal *)	
Chinin HCl 1:2000 20′	0	0	normal *)	normal *)	Durchströmtes Bein vollkommen steif.
Eukupin biHCl 1:20 000 15′	> 155 mm	100 mm	> 100 mm	> 100 mm	Nach 100 mm sind beim durchströmten und geschützten Bein die Kontraktionen auf direkter Reizung gleich hoch. Also wie bei Ringer.
Eukupin biHCl 1:10000 10′	111 mm	0	> 180 mm	100 mm	
Eukupin biHCl 1:10 000 15′	45 mm	0	141 mm	78 mm	
Vuzin biHCl 1:100 000 15′	118 mm	0	176 mm	87 mm	
Vuzin biHCl 1:20000 20′	0	0	normal *)	normal *)	

Bei * ist die Ermüdungskuve nicht zu Ende geschrieben. Im Anfang war sie normal.

Tabelle XXV. Auswaschbarkeit.

Vergiftet mit	Länge der Ermüdungskurve				Bemerkungen
	Vergiftetes Bein		Ausgewaschenes Bein		
	Direkte Reizung	Indirekte Reizung	Direkte Reizung	Indirekte Reizung	
Chinin HCl 1:7500 15′	156	26	156	48	80 Minuten gewaschen. Zuerst ist die Kontraktion nach indirekter Reizung größer als nach direkter. Beide Kurven zeigen Unregelmäßigkeit.
Eukupin biHCl 1:10 000 12′	56	0	93	0	35 Minuten gewaschen.
Vuzin biHCl 1:100 000 15′	135	57	110	3	30 Minuten gewaschen.

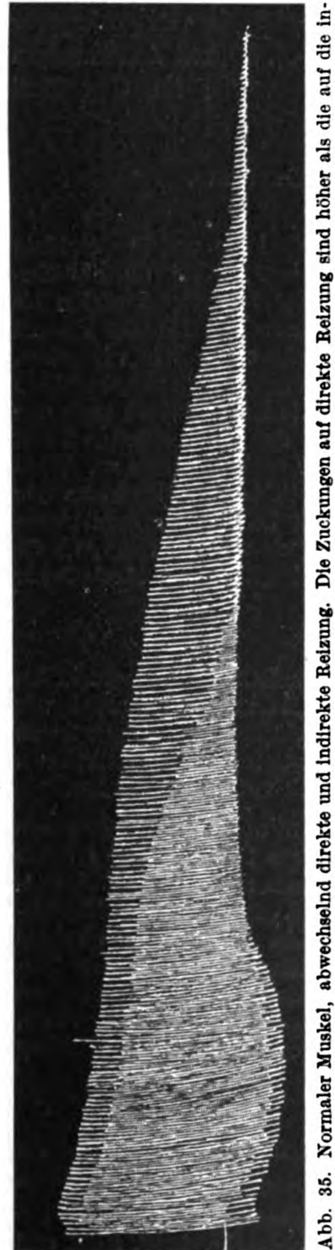


Abb. 35. Normaler Muskel, abwechselnd direkte und indirekte Reizung. Die Zuckungen auf direkte Reizung sind höher als die auf die indirekte. Bei der Ermüdungsreihe erlischt die indirekte Erregbarkeit wesentlich früher als die direkte.



Abb. 36. **Muskel** von demselben Frosch **15 Minuten** durchströmt mit Vuzin biHCl 1 : 100 000. Das Präparat ist indirekt nicht mehr reizbar, die Kontraktionen auf direkte Reizung sind von Anfang an kleiner, die Ermüdungsreihe ist kürzer.



Abb. 37. **Muskel 12 Minuten mit Eukupin biHCl 1 : 10 000 durchströmt. Das Präparat ist für indirekte Reizung nicht mehr erregbar, der Muskel nur durch direkte Reizung zur Kontraktion zu bringen.**

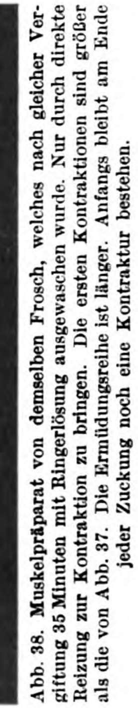


Abb. 38. **Muskelpräparat von demselben Frosch, welches nach gleicher Vergiftung 35 Minuten mit Ringerlösung ausgewaschen wurde. Nur durch direkte Reizung zur Kontraktion zu bringen. Die ersten Kontraktionen sind größer als die von Abb. 37. Die Ermüdungsreihe ist länger. Anfangs bleibt am Ende jeder Zuckung noch eine Kontraktur bestehen.**

Eukupin biHCl wirkt qualitativ geradeso wie Chinin, doch etwas stärker. Auch hier werden die motorischen Endapparate stärker ergriffen als die Muskelfasern. Durch 35 Minuten langes Auswaschen mit Frosch-Ringerlösung trat nur eine geringe Verbesserung der direkten Erregbarkeit auf, die indirekte Erregbarkeit wurde nicht verbessert.

Vuzin biHCl wirkt qualitativ wie Chinin, aber schon in viel geringerer Konzentration (bei indirekter Reizung 1 : 100 000). Durch Auswaschen mit Ringerlösung wurde keine Verbesserung erzielt, im Gegenteil ging die Vergiftung noch weiter.

Andere Chinaalkaloide und ihre Derivate.

Wirkung auf sensible Nervenfasern.

Seit 1894 ist bekannt, daß Chinin, andere Chinaalkaloide und Hydrochinin anästhetisierend wirken[1]). Morgenroth und Ginsberg[2]) haben die anästhesierende Wirkung von verschiedenen Verbindungen der Hydrocupreinreihe bis einschließlich Eukupin auf die Kaninchencornea untersucht. Mit der Anzahl C-Atome in der Seitenkette nahm die Wirkung an Stärke zu. Wie wir sahen, schließt sich Vuzin hierbei an mit noch stärkerer Wirkung. (Eukupin biHCl ist nach unseren Versuchen genau so stark wirksam wie Eukupin HCl nach den Versuchen von Morgenroth und Ginsberg.) Außer der anästhetischen Kraft nimmt auch die Schädigung der Cornea mit steigender Anzahl C-Atome zu. Während Morgenroth und Ginsberg mit Optochin HCl und Isopropylhydrocuprein HCl nur schwache Corneatrübung bekamen, sehen wir bei den von uns untersuchten Stoffen eine viel stärkere Schädigung des Epithels und der tieferen Teile auftreten. Merkwürdigerweise war jedoch die Eukupinschädigung hier stärker und ging mehr in die Tiefe als die Vuzinschädigung.

Motorische Nervenfasern.

Heubach[3]) fand bei Applikation von 0,7 proz. Chinin HCl auf den motorischen Froschnerven zuerst Erregung, dann verminderte Reizbarkeit. Vermutlich war seine Lösung nicht isotonisch. Vuzin und Eukupin in stärkeren Konzentrationen (1 : 100) unterbrechen die Leitungsfähigkeit der motorischen Nervenbahnen. Für Chinin und andere Chinaalkaloide muß dieses noch untersucht werden.

Reflexerregbarkeit des Rückenmarks. Heubach[3]) sah bei Fröschen nach subcutaner Einspritzung von 1—2 mg Chinin HCl pro 20 g Tier eine erhöhte Reflexerregbarkeit auftreten. Größere (20—30 mg) Dosen minderten die Reflexerregbarkeit. Bei Katzen sollen große Chinindosen eine Verminderung der Reflexerregbarkeit des Rückenmarks veranlassen, welche manche Autoren einer direkten Chininwirkung, andere der Blutdrucksenkung zuschreiben[4]). Bei unseren Versuchen stellte sich zweifellos heraus, daß die Verminderung der Reflexerregbarkeit nach Eukupin und Vuzin erst dann eintritt, wenn der Blutdruck stark sinkt, meist erst unmittelbar vor dem Tode des Versuchstieres. Eine direkte Wirkung der beiden Alkaloide ließ sich also nicht nachweisen.

Nerv-Muskelpräparat.

Daß große Chinindosen die Muskeln vollständig steif werden lassen und destruieren, ist bereits durch mehrere Untersucher festgestellt[5]). Secher[6]) zeigte,

[1]) Lit. bei Morgenroth und Ginsberg l. c.

[2]) Morgenroth und Ginsberg, Berl. klin. Wochenschr. 1912, 2183 und 1913, 343.

[3]) Heubach, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 5, 1. 1876.

[4]) Lit. bei Rohde l. c.

[5]) Lit. bei Secher[6]). Secher teilt mit, daß mit einer Konzentration 1 : 1000 (Chinin) Perfusion unmöglich ist. Die Muskeln sind dann noch nicht steif. Wie wir sahen, trat in unseren Versuchen schon bei 1 : 2000 totale Steifheit ein.

[6]) Secher, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 78, 445. 1915.



daß auch kleinere Dose noch eine Wirkung auf das Nerv-Muskelpräparat besitzen, nämlich eine Verkürzung der Ermüdungsreihe. Aus seiner Arbeit ist jedoch nicht zu sehen, ob er direkt oder indirekt gereizt hat. Er gibt an, daß die Kontraktionskurve ihre Form nicht verändert. Wie oben gezeigt, sahen wir nachbleibende Contractur auftreten.

Was die Verkürzung der Ermüdungsreihen betrifft, so können wir seine Angaben vollständig bestätigen, auch Eukupin und Vuzin hatten diese Wirkung, und zwar bereits in schwächeren Konzentrationen. Die durch Eukupin und Vuzin veranlaßten Schädigungen waren sehr viel schlechter auswaschbar als die Chininvergiftung. Über die Frage, ob der mit Chinin vergiftete Muskel anfangs zu höherer Arbeitsleistung befähigt ist, bestehen verschiedene Ansichten. Unsere Versuche geben in dieser Frage keine Entscheidung. Nur sahen wir in den Versuchen nach Chinin HCl erhöhte Erregbarkeit bei indirekter Reizung, nicht aber bei direkter auftreten. Vermutlich handelt es sich hier also um erhöhte Erregbarkeit der Nervenenden.

Veley und Waller fanden[1]), daß Chinidin auf den Muskel weniger stark wirkt als Chinin, Cinchonidin und Hydrocinchonin dagegen 4 mal stärker.

VIII. Temperatur.

A. Normale Temperatur.

Zwei Kaninchen von 1,6 und 1,7 kg erhielten subcutan 50 mg Vuzin bzw. 50 mg Eukupin pro kg. Von Zeit zu Zeit wurde die Rectaltemperatur gemessen, das Thermometer jedesmal 3 cm tief in das Rectum eingeführt. Abb. 39 veranschaulicht den Temperaturablauf nach Vuzin. Man sieht, daß diese große Vuzindosis eine Temperatursenkung hervorruft, welche ihr Maximum nach ungefähr 4 Stunden erreicht und nach ungefähr 8 Stunden vorbeigegangen ist. Im Gegensatz hierzu hatte Eukupin auf den Temperaturablauf keinen sichtbaren Einfluß. Bei zwei anderen Kaninchen stellte sich heraus, daß subcutane Einspritzung von 25 mg Vuzin oder Eukupin pro kg keinen deutlichen Einfluß auf die Körpertemperatur besaß.

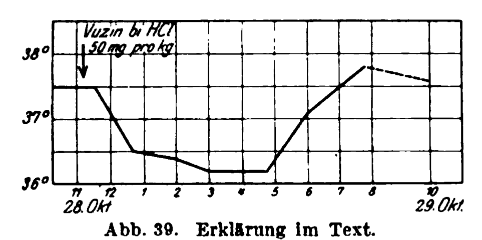


Abb. 39. Erklärung im Text.

B. Fieber.

Fieber wurde nach der Methode von Kiliani[2]), durch Einspritzung eines Gemenges von Colibakterien in Glycerin mit sterilem Filtrat von derselben Colibouillonkultur, hervorgerufen. Verwendet wurde eine Kultur von B. coli communis, aus Faeces isoliert, welche 22 Tage lang im Brutschrank bei 37 ° gewachsen war. Darauf wurde die Kultur durch ein Pukalfilter filtriert, der Rückstand mit wenig Glycerin in einem Achatmörser zerrieben. Die Suspension und das Filtrat wurden beide getrennt 15 Minuten lang auf 100 g erhitzt und danach getrennt im Eisschrank bewahrt. Zwei Tage später wurde ein Vorversuch angestellt, um diejenige Dosis festzustellen, welche, wenn sie am Nachmittag eingespritzt war, noch den

[1]) Veley und Waller, Journ. of physiol. **39**, zit. nach Rohde, l. c.

[2]) Kiliani, Arch. internat. de phyrmacodynamie et de thér. **20**, 333. 1901.

ganzen folgenden Tag Temperatursteigerung hervorrief. Es ergab sich, daß hierzu 0,2 ccm Bakteriensuspension mit 1 ccm Filtrat gemischt hinreichend war für ein Tier von 1,85 kg, also etwa 0,1 ccm Suspension mit 0,5 ccm Filtrat pro kg. Die Temperatur blieb den ganzen folgenden Tag noch mindestens 1° über der Anfangstemperatur. Die Dosis von 0,4 ccm Suspension und 1 ccm Filtrat führte bei einem Tiere bereits zum Tode.

Bei dem Hauptversuch 2 Tage später wurde darum als fiebererregende Dosis 0,2 ccm Suspension und 1 ccm Filtrat pro kg Kaninchen verwendet, also das Doppelte von der in dem Vorversuche als nötig befundenen Menge.

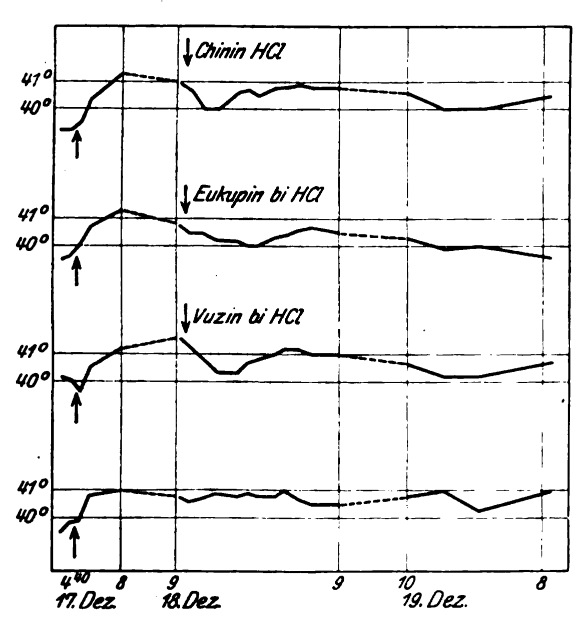


Abb. 40. Temperaturverlauf bei 4 Kaninchen am 17.—19. XII. 1919. 17. XII. 4,40 nachmittags bei ↑ wurde bei allen Tieren subcutan 0,2 ccm Bacillensuspension + 1 ccm Bouillonfiltrat pro kg eingespritzt. Bei allen Tieren tritt Fieber ein, am 18. XII. 9,40 vormittags bei ↓ erhält das erste Tier 25 mg Chinin HCl pro kg, das zweite 25 mg Eukupin biHCl pro kg, das dritte 25 mg Vuzin biHCl pro kg, alle subcutan, das vierte Tier dient zur Kontrolle. Bei den ersten drei Tieren tritt Temperatursenkung auf, bei dem Kontrolletier bleibt die Temperatur den ganzen Tag erhöht.

Die Injektion geschah nachmittags 4,40 Uhr, nachdem vorher zweimal die Temperatur aufgenommen war. Stets wurde das Thermometer 10 cm tief eingeführt.

Von den 6 eingespritzten Kaninchen, welche alle eine deutliche Temperatursteigerung am Tage der Injektion bekamen von 1,1—2°, war bei einem am folgenden Tag um 9,15 Uhr die Temperatur beinah wieder normal (0,5° über der Ausgangstemperatur). Bei einem anderen betrug die Temperatursteigerung nur noch 0,8°C. Diese 2 Tiere wurden darauf nicht ferner verwendet, allerdings wurde bei ihnen die Temperaturmessung fortgesetzt. Von den übrigen 4 Tieren bekamen 3 am folgenden Morgen 9,40 Uhr 25 mg Chinin HCl, bzw. 25 mg Eukupin biHCl und 25 mg Vuzin biHCl subcutan, während 1 Kaninchen als Kontrolle unbehandelt blieb. Der Temperaturverlauf bei diesen 4 Kaninchen ergibt sich aus Abb. 40.

Wie man sieht, bleibt beim Kontrolltier den folgenden Tag die Temperatur zwischen 0,7 und 1,2° über der Ausgangstemperatur. Bei dem Tier, welches mit Chinin HCl behandelt war, geht die Temperatur nach der Chinineinspritzung um 1° herunter, das Minimum wird nach 1 Stde. 20 Min. erreicht, nach 2 Stdn. 20 Min. beginnt die Temperatur

wieder zu steigen. Nach Eukupin sinkt die Körpertemperatur um 0,8°, das Minimum wird nach $4^1/_2$ Stdn. erreicht, nach 5 Stdn. 20 Min. beginnt die Temperatursteigerung. Nach Vuzin sinkt die Körpertemperatur um 1,3°, das Minimum wird nach 2 Stdn. 20 Min. erreicht, nach 3 Stdn. 50 Min. beginnt die Temperatur zu steigen. Alle 3 Alkaloide besitzen demnach eine deutliche temperaturvermindernde Wirkung, welche in den geschilderten Versuchen bei Vuzin am stärksten war.

IX. Verteilung und Ausscheidung.

A. Methoden.

Zuerst mußte eine Methode ausgearbeitet werden, um beide Alkaloide aus Organen und tierischen Flüssigkeiten extrahieren zu können, um sie dann möglichst quantitativ zu bestimmen.

Als qualitative Reaktion auf beide Stoffe in wässeriger Lösung erwies sich sowohl die Talleiochinreaktion wie die Erythrochinreaktion[1]) als brauchbar innerhalb gewisser Grenzen.

Die Talleiochinreaktion war noch positiv, wenn in 10 ccm Wasser 0,3 mg Eukupin biHCl oder 0,5 mg Vuzin biHCl gelöst waren, also bei Konzentrationen von 1 : 33 000 bzw. 1 : 20 000.

Die Erythrochinreaktion war noch positiv, wenn in 10 ccm Wasser 0,1 mg Eukupin biHCl bzw. 0,1 mg Vuzin biHCl gelöst war, also beide in der Konzentration von 1 : 100 000. Bei zu starker Konzentration (z. B. 1%) ist die Reaktion nicht ausführbar.

Die Erythrochinreaktion wird folgendermaßen ausgeführt: zu 10 ccm wässeriger Lösung werden einige Tropfen Essigsäure gefügt, bis die Reaktion stark sauer ist. Darauf werden der Reihe nach zugesetzt 1 Tropfen Bromwasser, 1 Tropfen 10proz. Ferrocyankalium und ein Überschuß von Ammoniak. Bei Vorhandensein von wenig von den beiden Stoffen (0,1 mg) entsteht an der Grenzfläche eine Rotfärbung, bei stärkerer Konzentration (0,5 mg) ist sie intensiver und der gebildete Farbring breiter. Ist noch mehr vorhanden (5 mg), dann entsteht ein rotgefärbter Niederschlag, der sich in Chloroform löst. Ist sehr viel vorhanden (100 mg), dann entsteht bei Zusatz von Bromwasser ein gelbweißer Niederschlag, wird dann Ferrocyankalium und Ammoniak zugesetzt, dann erfolgt keine Rotfärbung.

Man kann die Menge Vuzin oder Eukupin in der Ausgangsflüssigkeit schätzen, indem man feststellt, bei welcher Verdünnung die Reaktion noch gerade positiv ist (wobei stets in 10 ccm Flüssigkeit reagiert wird). Natürlich ist diese Bestimmungsweise einigermaßen ungenau; hat man z. B. in den 10 ccm Lösung 2 mg Vuzin biHCl, dann stellt sich bei Verdünnung heraus, daß etwa zwischen 1,5 und 2,5 mg vorhanden waren. Enthält die ursprüngliche Lösung weniger als 1 mg, dann wird die Bestimmung noch ungenauer. Man muß dann nach der Intensität

[1]) Gadamer, Lehrbuch der Chemischen Toxikologie.



der entstehenden Färbung schätzen, welche Mengen zwischen 0,1 und 1 mg vorhanden waren. In diesem Gebiet wird der Fehler leicht 50% betragen können. Bei diesen kleinen Mengen ist jedoch durch Wägen noch weniger eine genaue Bestimmung möglich und eine physiologische Wertbestimmung ließ sich nicht ausführen, da bei beinahe allen Organen die Wirkung nicht reversibel ist, und zwischen verschiedenen Präparaten starke Empfindlichkeitsunterschiede bestehen. In Harn, verdünntem Serum und wässerigen Organextrakten ist die Reaktion ohne weitere Vorbehandlung nicht ausführbar. Auf folgende Weise glückte es am besten, in diesen Flüssigkeiten und im Blut und Organen Stoffe nachzuweisen, welche die Erythrochinreaktion gaben und daher als Vuzin bzw. Eukupin oder deren nächste Umwandlungsprodukte angesehen werden müssen.

1. Harn.

Der Harn wird mit Ammoniak alkalisch gemacht und dann Ammonkarbonat- und Magnesiumsulfatlösung zugesetzt. Darauf wird Tanninlösung zugefügt und filtriert. Der Niederschlag wird in Äther verrieben, der Äther abfiltriert, das Filtrat in einem Porzellanschälchen auf dem Wasserbade zum Trocknen eingedampft, der Rest mit verdünnter HCl in der Wärme aufgenommen, die entstehende Lösung bei saurer Reaktion mit Äther ausgeschüttelt, danach bei alkalischer Reaktion von neuem mit Äther geschüttelt, dieser letztere Äther auf dem Wasserbade verjagt, der Rückstand in 10 ccm verdünnter Salzsäure aufgenommen und die Erythrochinreaktion ausgeführt. Auf diese Weise konnten Vuzin biHCl und Eukupin biHCl nachgewiesen werden, wenn an die 25 ccm Harn, wovon ausgegangen wurde, wenigstens 0,25 mg von einem dieser beiden Stoffe zugesetzt worden war.

2. Wässerige Organextrakte.

2 g eines Organes wurden in 20 ccm Tyrodeflüssigkeit gelegt und 24 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Wurde dann $^1/_2$ ccm dieser Flüssigkeit genommen und auf 10 ccm aufgefüllt mit Wasser, worin im ganzen 0,1 mg Vuzin biHCl oder Eukupin biHCl gelöst waren, dann konnte hierin eine positive Erythrochinreaktion erhalten werden.

Mehr als $^1/_2$ ccm des Organextraktes verhinderte das Eintreten der Reaktion. Vuzin und Eukupin können also nachgewiesen werden, wenn in der ursprünglichen Organflüssigkeit (20 ccm) noch mindestens 4 mg vorhanden sind. Ist weniger als 4 mg vorhanden, so läßt sich der Nachweis führen, wenn man bei alkalischer Reaktion mit Äther ausschüttelt, den Äther verdampft und den Rückstand grade so bearbeitet, wie beim Harne angegeben ist. (Die Empfindlichkeitsgrenze wurde nicht bestimmt.)

3. Serum.

Dieses wird bei alkalischer Reaktion mit Äther ausgeschüttelt und der Äther weiter bearbeitet wie unter Harn angegeben ist. 10 ccm Pferdeserum, wozu 10 mg Vuzin biHCl gefügt war, lieferte schließlich eine wäßrige Lösung von 10 ccm, in welcher bei Verdünnung 1 : 100 noch gerade die Erythrochinreaktion positiv war. Es wurde demnach alles Vuzin wiedergefunden.



4. *Organe.*

Das zu untersuchende Organstück wird in möglichst kleine Stückchen zerschnitten, dann mit Sand in einem Mörser feingerieben, darauf mit Salzsäure versetzt und nochmals sorgfältig zerrieben. Dann wird 96 proz. Alkohol zugefügt und einige Stunden extrahiert, wobei ab und zu gerührt wird. Dann wird filtriert, der Rest mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert, schließlich nochmals filtriert. Beide Filtrate werden zusammen auf dem Wasserbade in einem Porzellanschälchen zur Trockne eingedampft, der erhaltene trockene Rückstand gepulvert und mit verdünnter HCl in der Wärme möglichst vollständig aufgelöst und filtriert. Diese Flüssigkeit wird zuerst mit Äther bei saurer Reaktion ausgeschüttelt, darauf bei alkalischer Reaktion mit Äther geschüttelt und dieser letztere Äther auf dem Wasserbade verjagt, der Rückstand in 10 ccm verdünnter HCl aufgenommen. Nach dem Abkühlen wird hierin die Erythrochinreaktion gemacht.

In ein Muskelstückchen von 2 g (Quadratus femoris einer Katze) wurde $^1/_2$ ccm 8 promill. Eukupin biHCl eingespritzt (also 4 mg). Nach der oben geschilderten Bearbeitung wurden 10 ccm wäßrige Lösung erhalten, worin in der Verdünnung 1 : 40 die Reaktion noch gerade positiv war. Es wurde also wiedergefunden $40 \times 0{,}1$ mg oder 4 mg, also die Gesamtmenge des eingespritzten Alkaloids.

Darauf wurde derselbe Versuch nochmals genau so wiederholt, aber der Muskel 6 Stunden liegen gelassen und erst danach verarbeitet. Das Resultat war das gleiche. In vitro findet also keine nachweisbare Vernichtung des Alkaloids im Muskel statt.

Harn, Serum, wäßerige Organextrakte und Organe, wozu kein Vuzin oder Eukupin zugesetzt war, gaben nach der beschriebenen Bearbeitung keine positive Reaktion.

B. Subcutane Einspritzung.

Die Symptome, welche bei Tieren auf subcutane Einspritzung von Vuzin und Eukupin eintreten (siehe oben S. 260 u. 321), weisen daraufhin, daß ziemlich schnell wenigstens ein Teil der Gifte resorbiert wird. Für die prophylaktische Tiefenantisepsis ist es von großer Bedeutung zu untersuchen, ob die gesamte eingespritzte Menge schnell von dem Orte der Einspritzung entfernt wird, oder ob ein mehr oder weniger großer Teil davon liegen bleibt und während längerer Zeit imstande ist, an der Einspritzungsstelle antiseptisch zu wirken.

Um die Resorptionsgeschwindigkeit nach Einspritzung in Muskel und Bindegewebe zu untersuchen, wurden bei weißen Mäusen von 18 bis 24 g beide Substanzen eingespritzt, und zwar stets in jedes Hinterbein $^1/_2$ ccm einer 3 promill. Lösung in physiologischer Kochsalzlösung. Im ganzen wurden also bei jeder Maus 3 mg des doppelsalzsauren Salzes eingespritzt[1]). Nach verschieden langer Zeit wurden die Mäuse in Äthernarkose getötet, möglichst vollständig verblutet, beide Hinterbeine amputiert und auf die oben für Organe angegebene Weise bearbeitet. Das Ergebnis ist aus folgender Tabelle XXVI zu ersehen.

[1]) Stets trat Lähmung der Hinterbeine unmittelbar nach der Einspritzung auf, welche bis zum Tode andauerte.



Tabelle XXVI. Eingespritzt immer 3 mg.

Getötet nach	Zurückgefunden.	
	Vuzin biHCl	Eukupin biHCl
4 Std.	Zwischen 2 und 3 mg	Zwischen 2 und 3 mg
24 „	„ 1 „ 2 „	„ 1 „ 2 „
2 × 24 „	ca. 0,1 „	„ 0,1 „ 1 „
4 × 24 „	ca. 0,1 „	ca. 0,1 „
7 × 24 „	0 (= weniger als 0,1 „	

Wie man sieht, wird subcutan und intramuskulär eingespritztes Vuzin und Eukupin nur sehr langsam resorbiert, so daß nach 4 × 24 Stdn. noch Spuren beider Alkaloide an der Einspritzungsstelle nachgewiesen werden können.

Nun erhebt sich die Frage, ob der resorbierte Anteil ausgeschieden oder vielleicht im Stoffwechsel zerstört oder in anderen Organen deponiert wird.

Von den beiden Mäusen, die nach 4 × 24 Stunden getötet waren, wurden die Lebern auf die oben beschriebene Weise bearbeitet. In den 10 ccm wässeriger Endflüssigkeit, welche sich schließlich ergaben, wurde sowohl bei der Vuzin- als bei der Eukupinmaus die Erythrochinreaktion zweifelhaft erhalten. Die Lebern enthielten also beide jedenfalls weniger als 0,1 mg der beiden Alkaloide.

C. Intravenöse Einspritzung.

Hierzu wurden Meerschweinchen verwendet, bei welchen in Äthernarkose 5 ccm 0,9 proz. NaCl-Lösung, worin 10 mg Vuzin biHCl gelöst war, in die Vena femoralis oder V. jugularis eingespritzt wurden. Die Einspritzung wurde äußerst langsam vorgenommen, da allein auf diese Weise der direkte Tod vermieden werden konnte. Doch glückte es nur in einigen Fällen, die Tiere am Leben zu halten. Nach verschieden langer Zeit wurden dann die Tiere durch Nackenschlag getötet, möglichst viel Blut aufgefangen und dann hierin und in verschiedenen Organen der Vuzingehalt bestimmt. Folgende Protokolle geben die gefundenen Mengen und die daraus berechneten Konzentrationen für jedes Organ an.

1. Meerschweinchen 450 g. In V. femoralis 10 mg Vuzin biHCl. Nach 35 Minuten getötet.

Gefunden in	mg	Konzentration
4 ccm Blut	0,2	1 : 20 000
Herz (1,52 g)	0,1	1 : 15 000
Leber (18,42 g)	1,0	1 : 18 000
Milz (0,40 g)	Verloren gegangen	
Nieren + Nebennieren (3,80 g)	0,1	1 : 40 000
Gehirn + Rückenmark (4,78)	0,1	1 : 50 000
Muskel (8,47 g)	0,2	1 : 40 000



Nach $^1/_2$ Stunde ist demnach die Konzentration in Blut, Herz und Leber ungefähr gleich hoch, in Nieren, Gehirn und Muskeln ungefähr $^1/_2$ bis $^1/_3$ mal so hoch.

Berechnet man das Blut auf 7% des Körpergewichts, die Muskeln auf 50% des Körpergewichts, dann kann man die zurückgefundene Gesamtmenge auf 8,1 mg berechnen. Dies spricht für die Genauigkeit der Analyse, da 10 mg eingespritzt worden waren.

2. Meerschweinchen von 530 g eingespritzt 8 mg Vuzin biHCl in die V. femoralis, getötet nach 22 Stunden. Wiedergefunden in $7^1/_2$ ccm Blut, Leber, Milz, Hirn und Rückenmark, 21,3 g Muskel, Niere und Nebenniere; kein Vuzin biHCl (jedenfalls weniger als 0,1 mg). Im Extrakt aus dem Herzen wurde ein äußerst schwacher Farbenring nachgewiesen, also etwas weniger als 0,1 mg.

3. Meerschweinchen von 710 g eingespritzt 10 mg Vuzin biHCl in die V. jugularis. Nach 24 Stunden getötet. In Herz, Leber, Hirn war je ein Spürchen Vuzin nachweisbar, in Milz, Nieren und Nebennieren und in 54,2 g Muskel kein Vuzin (10 ccm Blut ging verloren).

4. Meerschweinchen von 560 g eingespritzt 10 mg Vuzin biHCl in die V. jugularis. Der Harn von 24 Stunden wurde gesammelt (40 ccm). Hierin war auf die beschriebene Weise kein Vuzin nachzuweisen. Es ist demnach in 24 Stunden weniger als $^1/_4$ mg Vuzin mit dem Harne ausgeschieden.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß innerhalb 24 Stunden die intravenös eingespritzte, beinahe tödliche Dosis Vuzin, fast vollständig zerstört wird, da auf jeden Fall weniger als 2,5% mit dem Harne ausgeschieden wird, und in sämtlichen untersuchten Organen weniger als 3% der eingespritzten Menge wiedergefunden werden konnte.

Dieses ist immerhin auffallend im Zusammenhang mit der Tatsache, daß nach subcutaner Einspritzung (langsame Resorption!) manchmal erst nach einigen Tagen der Tod eintritt. In diesen letzteren Fällen ist die Konzentration im Blute sicher stets niedriger als in der ersten halben Stunde nach der intravenösen Einspritzung.

Hieraus folgt, daß das Zentralnervensystem (Atemzentrum) empfindlicher ist für eine lange einwirkende niedere Konzentration (welche lähmend wirkt), als eine kurze Zeit einwirkende hohe Konzentration (welche erregend wirkt).

D. Versuche in Vitro.

Morgenroth und Ginsberg[1]) zeigten, daß rote Blutkörperchen in 8,5% Rohrzuckerlösung Optochin HCl aus der Lösung aufnehmen. Bieling[2]) bewies, daß rote Blutkörperchen und Gehirnzellen Vuzin biHCl aus Agar absorbieren. Aus meinen Versuchen mit Froschherzen an der Straubkanüle ergab sich, daß das Herz Eukupin und Vuzin aus Ringerlösung, Serum, Blutkörperchensuspension und Blut aufzunehmen imstande ist.

Um festzustellen, wie Vuzin biHCl sich zwischen rote Blutkörperchen und Serum verteilt, wurden 15 ccm defibriniertes Katzenblut mit $^1/_2$ ccm

[1]) Morgenroth und Ginsberg, Berl. klin. Wochenschr. 1912, S. 2183, 1913, S. 343.

[2]) Bieling, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. 1918, S. 65.



3 promill. Vuzinlösung in destilliertem Wasser gemischt. 2 Stunden später wurde abzentrifugiert, $7^1/_2$ ccm Serum gewonnen. Hieraus wurde auf die gebräuchliche Weise Vuzin dargestellt. Es fand sich zwischen 0,1 und 0,2 mg Vuzin biHCl. Ich hatte im ganzen (das Blutkörperchenvolum auf 40% geschätzt), 6 ccm Blutkörperchen und 9 ccm Serum mit $^1/_2$ ccm Wasser. Das Serum + Wasser enthielt also $\frac{9^1/_2}{7^1/_2} \cdot (0,1-0,2)$ mg $= 0,13-0,25$ mg. Die Blutkörperchen enthielten den Rest oder zwischen 1,25 und 1,37 mg. Die Konzentration betrug demnach in dem nur wenig verdünnten Serum zwischen 1 : 73 000 und 1 : 37 000, in den Blutkörperchen zwischen 1 : 4800 und 1 : 4400.

Die Konzentration in den Blutkörperchen war also 16,6—7,7 mal höher als wie im Serum.

Um festzustellen, ob auch andere Organe neben Blutkörperchen, Gehirnzellen und Herz, Vuzin und Eukupin ihren Lösungen entziehen, wird Herz, Leber und Muskel (je 2 g) eines Kaninchens in je 20 ccm Tyrodeflüssigkeit gelegt, in welcher 20 mg Vuzin biHCl in der einen Versuchsreihe, 20 mg Eukupin biHCl in der anderen Versuchsreihe gelöst waren. Von Zeit zu Zeit wurde $^1/_2$ ccm der obenstehenden Flüssigkeit mit $9^1/_2$ ccm Wasser verdünnt, und die Erythrochinreaktion ausgeführt. Nach 24 Stunden gaben die Flüssigkeiten, in denen Stückchen vom Herzen gelegen hatten, noch eine schwach positive Erythrochinreaktion, in den anderen Flüssigkeiten war die Reaktion zu dieser Zeit bereits negativ. Nach 2 × 24 Stunden war die Reaktion in allen Schälchen negativ. Wurde von dieser Flüssigkeit $^1/_2$ ccm zu $9^1/_2$ ccm Wasser gesetzt, worin 0,1 mg Vuzin biHCl oder Eukupin biHCl gelöst waren, so trat noch eine positive Erythrochinreaktion ein. Es waren also in diesem Augenblicke in der Gesamtflüssigkeitsmenge weniger als 4 mg Vuzin bzw. Eukupin biHCl vorhanden, in den 2 g Organ demnach mehr als 16 mg. Die Konzentration war demnach in diesem Augenblicke (nach 24 Stunden bzw. 2 × 24 Stunden) in den Organen mindestens 40 mal höher als in der Flüssigkeit.

Dieser Schluß ist natürlich nur dann richtig, wenn keine Zerstörung der Alkaloide stattgefunden hat. Daß in der Tat noch die Gesamtmenge vorhanden war, ergab sich im folgenden Versuche:

1,966 g Meerschweinchenleber (von einem entbluteten Tier) wurde mit 20 ccm von einer 1 promill. Lösung von Eukupin biHCl in physiologischer Kochsalzlösung 24 Stunden lang bei 37 Grad steril aufbewahrt. Dann wurde die Flüssigkeit abfiltriert, 5 ccm Filtrat bei alkalischer Reaktion mit Äther ausgeschüttelt, und dieser Äther dann weiter verarbeitet. Derselbe enthielt zwischen 1 und 2 mg Eukupin biHCl. 308 mg Leber wurden in der obenbeschriebenen Weise verarbeitet und enthielten zwischen 2 und 5 mg. Insgesamt war demnach in der Flüssigkeit zwischen 4 und 8 mgr, in der Leber zwischen 13 und 32 mg vorhanden. Die größten Werte liegen sicher zu hoch, die kleinsten



geben zusammen 17 mg von einer Gesamtmenge von 20 mg. Zerzetzung in Vitro hat also nicht stattgefunden.

Aus obenstehenden Zahlen läßt sich, wenn man von der Gesamtmenge von 20 mg ausgeht, berechnen, daß die Konzentration in der Leber zwischen 16 und 51 mal größer war als in der umgebenden Flüssigkeit.

Wie bereits oben angegeben wurde, war auch nach Einspritzung von Vuzin biHCl-Lösung in einen Muskel in Vitro keine Zersetzung nachzuweisen. Auch nach Lösung von Vuzin oder Eukupin in Serum war nach 4 Stunden noch die Gesamtmenge zurückzufinden. Auch hier also keine Zersetzung.

E. Ausscheidung nach subcutaner Einspritzung.

2 Katzen von 1,75 und 1,72 kg wurden in getrennten Käfigen gehalten und der Harn täglich gesammelt. Gleichzeitig erhielten beide 35 mg Eukupin biHCl bzw. 150 mg Vuzin biHCl subcutan unter die Rückenhaut. An den 6 folgenden Tagen wurden jeweils die gesamte Tagesmenge Harn (35—130 ccm) getrennt verarbeitet nach der oben angegebenen Methode. Niemals ließ sich Vuzin oder Eukupin nachweisen, auch die allgemeinen Alkaloidreaktionen waren stets negativ.

2 Kaninchen von 1,8 und 1,7 kg erhielten gleichzeitig 50 mg Eukupin biHCl und 50 mg Vuzin biHCl subcutan. An den 6 folgenden Tagen wurde in sämtlichen Tagesharnen nach Eukupin und Vuzin gesucht, stets aber mit negativem Ergebnis.

Bei diesen Versuchen war von einer diuretischen Wirkung ebenfalls nichts zu sehen.

Andere China-Alkaloide und Derivate.

Bei intravenöser Einspritzung von Chinin HCl nimmt nach Bestimmungen von Hartmann und Zila[1]) die Konzentration im Blute erst sehr schnell, danach langsam ab. In den Organen fanden sich (nach intravenöser Einspritzung?) Chinin in Leber, Milz, Nieren, manchmal in Lungen und Magen zurück, zusammen höchstens 5% der eingespritzten Dosis.

Giemsa und Schaumann[2]) fanden auch eine positive Reaktion in Nebennieren, Pankreas, manchmal auch im Gehirn und in der Gallenblase.

Optochin HCl[3]) verschwindet ebenfalls sehr schnell aus dem Blute. Plehn und Groszer[4]) zeigten, daß die künstlich durchblutete Leber das Chinin dem Durchströmungsblut entziehen kann.

Auch Vuzin biHCl verschwindet, wie wir sahen, schnell aus dem Blut nach intravenöser Einspritzung. Verschiedene Organe entziehen Vuzin und Eukupin aus ihren Lösungen.

[1]) Hartmann und Zila, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 83, 221. 1918.

[2]) Giemsa und Schaumann, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1907, zit. nach Hartmann und Zila, l. c.

[3]) Lit. bei Morgenroth, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 35 u. 36.

[4]) Groszer, Biochem. Zeitschr. 8, 98. 1908, zit. nach Halberkann, Biochem. Zeitschr. 95, 24. 1919.



Die Verteilung von Chinin im Blute ist nach Morgenroth[1]) und nach Gaglio[2]) derart, daß in den roten Blutkörperchen eine höhere Konzentration vorhanden ist, als im Plasma, nach Giemsa und Schaumann ist in den roten Blutkörperchen überhaupt kein Chinin vorhanden, nach Hartmann und Zila ist die Konzentration in den roten Blutkörperchen pro ccm niedriger als im Plasma. Halberkann[3]) fand, daß im defibrinierten Blut die Blutkörperchen zwischen 35 und 48% der Gesamtchininmenge aufnehmen. Die Konzentration in den roten Blutkörperchen und im Serum muß demnach ungefähr gleich sein.

Morgenroth[1]) zieht aus seien Versuchen mit Pneumokokken den Schluß, daß Optochin HCl in den Blutkörperchen in höherer Konzentration anwesend ist als im Serum (1 : 5000 und 1 : 20 000). Wie oben mitgeteilt wurde, fanden wir bei Vuzin eine unzweifelhaft höhere Konzentration des Alkaloids in den Blutkörperchen als im Serum.

Die Ausscheidung von Chinin nach subcutaner Einspritzung beträgt gewöhnlich zwischen 3 und 42% der eingespritzten Menge[4]) und findet hauptsächlich in den zwei ersten Tagen statt. Biberfeld fand, daß nach subcutaner Einspritzung von Optochin HCl bei Hunden in Mengen von 0,7 und 0,5 g im Harne Spuren einer basischen Substanz erschienen, welche die Talleiochinreaktion gab.

Wie erwähnt, fanden wir im Harne weder nach subcutaner noch nach intravenöser Einspritzung eine Spur Vuzin oder Eukupin.

X. Einige Versuche über antiseptische Wirkung.[5])

Bekanntlich kann durch verschiedene Zusätze zu den Nährböden die Wirkung von Vuzin und Eukupin auf Mikroorganismen gehemmt werden. Ascitesflüssigkeit hat in mäßigen Mengen keinen Einfluß auf die antiseptische Wirkung, erst bei stärkeren Konzentrationen tritt eine Abschwächung ein[6]). Serum wirkt schon stärker hemmend[7]). Gegenwart von Blutkörperchen und Hirnbrei im Agar vermindert die antiseptische Kraft der Alkaloide[8]).

Von den Mikroorganismen, welche für meine eigenen Versuche verfügbar waren, erwies sich ein Stamm von Micrococcus tetragenes als der empfindlichste gegen Vuzin biHCl und Eukupin biHCl[9]). Als Nährboden wurden 9 Teile 1 proz. Glucosebouillon und 1 Teil einer Vuzin- oder Eukupinlösung von bekanntem Gehalt benutzt. Bei Benutzung einer 24stündigen Kultur von Micrococcus tetragenes in 1 proz.

[1]) Morgenroth, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 35 u. 36.

[2]) Gaglio, zit. nach Hartmann und Zita l. c.

[3]) Halberkann, Biochem. Zeitschr. **95**, 24. 1919.

[4]) Lit. bei Rohde, Heffters Handbuch.

[5]) Diese Versuche wurden im Zentrallaboratorium für die Volksgesundheit in Utrecht angestellt (Dir. Dr. C. W. Broers).

[6]) Schaeffer, Biochem. Zeitschr. **83**, 269. 1917.

[7]) Schaeffer, l. c.

[8]) Bieling, Zeitschr. f. Immunitätsforschung u. experim. Therap. 1918, S. 65.

[9]) Da Micrococcus tetragenes sicher pathogen ist für Menschen und während des Krieges mehrmals als Eitererreger aus Wunden gezüchtet wurde (Hesse, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 1275), ist die Empfindlichkeit dieses Mikroorganismus für Vuzin und Eukupin vielleicht von praktischer Bedeutung.



Glucosebouillon als Impfmaterial, wovon 2 Tropfen in jedes zu untersuchende Röhrchen gebracht wurden, erwies sich als die wachstumhemmende Grenzkonzentration Vuzin 1 : 300 000 bis 1 : 500 000, Eukupin 1 : 150 000 (wobei die doppelsalzsauren Alkaloide in destilliertem Wasser gelöst waren). Bei Gebrauch älterer Lösungen nimmt die Wirksamkeit ab. Eschbaum[1]) zeigte bereits, daß in älteren Lösungen die oberflächenspannungserniedrigende Wirkung schnell zurückging. Morgenroth[2]) zeigte vor kurzem auch in vivo die Abnahme der antiseptischen Kraft, wenn die Lösungen einige Tage gestanden hatten. In unseren Versuchen erwies sich als hemmende Grenzkonzentration eine Lösung, welche 4 Tage in Jena-Glas bewahrt war: für Vuzin biHCl 1 : 150 000, für Eukupin biHCl 1 : 100 000, also eine Abschwächung der desinfektierenden Kraft, bis auf $^1/_2$ oder $^2/_3$.

Wurde Vuzin oder Eukupin statt in Wasser in physiologischer Salzlösung gelöst (1 promill. Lösung) und hiermit die weiteren Verdünnungen bereitet, dann erwies sich als die hemmende Grenzkonzentration von Vuzin biHCl 1 : 100 000 bis 1 : 200 000, von Eukupin biHCl 1 : 75 000 bis 1 : 100 000, also eine Abschwächung der desinfizierenden Kraft bis auf $^1/_3$ oder $^2/_3$. (Gleichzeitige Kontrollversuche mit Lösungen in Wasser zeigten, daß die Empfindlichkeit der Mikroorganismen unverändert geblieben war.)

Wurde zum Nährboden 0,1 ccm 10 proz. Schafsblutkörperchensuspension zugefügt, dann sank die Wirksamkeit der Desinfektionsmittel im Vergleich mit der in Salzlösung ohne Blutkörperchen von neuem auf $^2/_3$ herab.

Hieraus ergibt sich, daß Kochsalz in isotonischer Lösung die Wirkung bereits vermindert, daß Zusatz von einer minimalen Menge roter Blutkörperchen den Effekt aber noch stärker herabsetzt. Bekannt ist bereits, daß ein hoher Eiweißgehalt und Anwesenheit von Serum (10%) die Wirkung ebenso abschwächen. Obwohl eine Berechnung nicht gut möglich ist, ist es ohne weiteres deutlich, daß im unverdünnten Blute die Wirkung der beiden Stoffe auf Mikroorganismen viel geringer sein muß als in Bouillon oder Ascitesbouillon, so daß nach allem, was über die Verteilung von Vuzin und Eukupin bekannt ist, eine Wirkung der beiden Alkaloide nach intravenöser Einspritzung in Fällen von Septicämie wohl kaum zu erwarten sein wird.

Bekanntlich bezeichnet Morgenroth als Transgression die Erscheinung, daß Alkaloide von roten Blutkörperchen oder Gewebezellen auf andere Gewebe oder auf Mikroorganismen übertragen werden können. Ohne mich hier in eine Diskussion dieses Vorganges einzulassen, will ich kurz über einen (negativen) Versuch berichten, in welchem fest-

[1]) Eschbaum, Ber. d. Dtsch. Pharm. Ges. 1918, H. 8.
[2]) Morgenroth, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 3.



gestellt werden sollte, ob eine solche Transgression des Vuzins von Organen auf Mikroorganismen stattfindet.

Zu diesem Zwecke wurde einem verbluteten Meerschweinchen steril ein Stück Leber von 8,315 g Gewicht entnommen. Hierzu wurden 40 ccm 0,9 proz. NaCl-Lösung gefügt, worin 40 mg Vuzin biHCl aufgelöst waren, und das Ganze 24 Stunden im Brutschrank bei 37° gehalten.

Dann wurde die Flüssigkeit abgegossen, das Stück Leber, das nach den oben S. 328 beschriebenen Versuchen beträchtliche Mengen von Vuzin aufgenommen haben mußte, steril in 8 Teile geteilt und jedes der 8 Stücke in ein steriles Kulturröhrchen gebracht, welches vorher gewogen war. Nun wurde festgestellt, wie viel Leber in jedem Röhrchen war, und darauf in jedes soviel 1 proz. Glucosebouillon gegossen, daß 2 Serien von Röhrchen erhalten wurden, welche aus je 4 Röhrchen bestanden mit 7,10, 12 und 15 ccm Glucosebouillon pro Gramm Leber.

Nach 24stündigem Aufenthalt bei 37° wurde bei der einen Reihe die Flüssigkeit vom Organ abgegossen in neuen Röhrchen. Auf diese Weise erhielt ich 2 Reihen von Röhrchen mit Glucosebouillon, welche, da zweifellos Gleichgewicht zwischen Leber und Außenflüssigkeit eingetreten war, paarweise eine gleichhohe Konzentration Vuzin enthielten. In einer der Serien befand sich außerdem in jedem Röhrchen ein Stück Leber, beladen mit Vuzin. Zu allen Röhrchen wurden je 2 Tropfen einer 24stündigen Kultur von Micrococcus tetragenes in Glucosebouillon gefügt, und nach 24 Stunden das Resultat abgelesen. Da alle Röhrchen schon vor der Impfung trübe waren, war ein makroskopisches Ablesen unmöglich. Die Flüssigkeit wurde darum gut durchgeschüttelt und nun aus jedem Röhrchen eine Platinöse auf einem Objektglas getrocknet, fixiert und gefärbt. Das Ergebnis war, daß sämtliche Röhrchen Micrococcus tetragenes enthielten (keine anderen Mikroorganismen), und daß zwischen den beiden Serien kein Unterschied in der Bakterienmenge sichtbar war.

In diesem Falle war also von Transgression von den mit Vuzin beladenen Leberstücken auf Mikroorganismen nichts nachzuweisen.

Es ist selbstverständlich, daß diese Frage in ausgedehnten Versuchsreihen und mit verschiedenen Mikroorganismen entschieden werden muß.

Andere China-Alkaloide.

Morgenroth[1]) zeigte, daß die Wirkung von Optochin in Blut schwächer ist als in Serum. Also auch bei Optochin hemmt das Vorhandensein von Blutkörperchen die antiseptische Wirkung.

Boecker[2]) wies Transgression nach bei Optochin von roten Blutkörperchen auf Pneumokokken, da Optochin in Blut in einer bestimmten Konzentration antiseptisch wirkte, während das aus diesem Blut gewonnene Serum keine Desinfektion zustande brachte.

Zusammenfassung.

1. Die pharmakologische Wirkung von Vuzin bihydrochloricum und Eukupin bihydrochloricum stimmt (soweit untersucht) zum größten Teil überein mit der des Chinin. hydrochloricum.

[1]) Morgenroth, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 35 u. 36.

[2]) Boecker, zit. nach Morgenroth, l. c.



2. Vuzin biHCl ist in destilliertem Wasser löslich bis zu 1‰ (auch 5 proz. Lösungen sind wieder klar), Eukupin biHCl bis zu 5%. Stärkere Konzentrationen sind trübe. In physiologischer Kochsalzlösung, Ringer- oder Tyrodeflüssigkeit bestehen praktisch in jeder Konzentration Trübungen. In Serum ist Vuzin biHCl bis zu 1 : 20 000, Eukupin biHCl bis zu 1 : 14 000 löslich.

3. Bei subcutaner Einspritzung ist die tödliche Dosis für Mäuse pro kg Körpergewicht: von Vuzin biHCl 200 mg, von Eukupin biHCl 300 mg. Beide Stoffe sind also subcutan 2—3 mal giftiger für Mäuse als Chinin HCl.

Die tödliche subcutane Dosis für die Katze beträgt pro kg Körpergewicht: von Vuzin biHCl 200 mg, von Eukupin biHCl 25—50 mg.

4. Bei langsamer intravenöser Einspritzung ist die tödliche Dosis pro kg Katze verschieden nach der Konzentration des Giftes, und zwar in 1 proz. Lösung pro kg Katze: bei Vuzin biHCl etwa 15 mg, bei Eukupin biHCl etwa 13 mg, in 1 promill. Lösung pro kg Katze bei Vuzin 40—120 mg (Vagi intakt oder durchschnitten), bei Eukupin (in einem Versuch, wobei Vagi intakt) 70 mg.

Für das Kaninchen hat sich herausgestellt, daß es einen Unterschied macht, ob bei Einlauf von Eukupinlösung die Vagi intakt gelassen oder durchtrennt sind. Die tödliche Dosis war pro kg bei intakten Vagi etwa 13 mg, bei durchschnittenen Vagi etwa 60 mg. Für Eukupin ist also beim Kaninchen eine Wirkung auf das Vaguszentrum vorhanden.

5. Katzen sterben nach subcutaner Einspritzung von Vuzin biHCl und Eukupin biHCl unter bis zum Tode zunehmendem Sopor. Größere Dosen Eukupin biHCl geben starken Temperatursturz.

6. Subcutane Injektion von konzentrierten Lösungen (5 proz.) der beiden Alkaloidsalze verursacht örtliche Nekrose der Haut und des Unterhautbindegewebes.

7. Gewaschene Schafserythrocyten werden, in Ringerlösung suspendiert, von Vuzin biHCl hämolysiert in einer Konzentration des Giftes von 1 : 10 000, von Eukupin biHCl in einer Konzentration von 1 : 5000. Die Zahl der Erythrocyten hat einen Einfluß auf die nötige Quantität der Alkaloidsalze. Wenn Serum vorhanden ist (defibriniertes Schafsblut), ist für die Hämolyse eine Konzentration erforderlich von 1 : 1000 von beiden Stoffen.

8. Vuzin biHCl und Eukupin biHCl in 1 proz. Lösung verwandeln das Oxyhämoglobin in einen braunen Farbstoff, welcher sowohl in saurer wie in alkalischer Lösung einen Absorptionsstreifen im Orange zeigt, unmittelbar links von D., während weiter keine Absorptionsstreifen vorhanden sind. Dieser Farbstoff ist sicher kein Methämoglobin und kein Hämatin.

9. Auf das Froschherz an der Straubkanüle wirkt Vuzin biHCl



sicher schädigend in der Konzentration 1 : 150 000 (in Ringer), Eukupin biHCl bei 1 : 50 000 (in Ringer).

Beide Stoffe machen Herzstillstand in einer Konzentration von 1 : 10 000 bis 1 : 1500, Vuzin biHCl systolischen, Eukupin diastolischen Stillstand.

Serum und Blutkörperchen setzen die Wirkung beider Stoffe auf das Froschherz herab. Der Herzmuskel zieht beide Stoffe aus ihren Lösungsmitteln heraus. Die Schädigungen des Froschherzens sind wenig oder nicht reversibel.

10. Das isolierte, nach Langendorff durchströmte Säugetierherz gerät durch beide Alkaloidsalze in der Konzentration von 1 : 10 000 in Ringer in systolischen Stillstand. Lösung der Salze in unverdünntem Säugetierblut setzt ihre Wirksamkeit herab.

Die Schädigung des Herzens ist durch Ausspülen mit Ringer nicht, mit Blut nur wenig rückgängig zu machen.

11. Vuzin wirkt auf die vom Zentralnervensystem abgetrennten peripheren Gefäße von Kalt- und Warmblütern verengernd (Grenzkonzentration 1 : 100 000), Eukupin biHCl wirkt unter denselben Umständen gefäßerweiternd (Grenzkonzentration 1 : 20 000).

12. Vuzin biHCl und Eukupin biHCl wirken meistens verengernd auf die Lungengefäße, Chinin HCl und Chinidin HCl erweiternd (Grenzkonzentration 1 : 20 000).

13. Vuzin biHCl und Eukupin biHCl erweitern die Coronargefäße (kleinste Konzentrationen, die untersucht wurden, 1 : 60 000 bzw. 1 : 90 000).

14. Intravenöse Einspritzung von Vuzin biHCl und Eukupin biHCl gibt bei Katzen und Kaninchen Blutdrucksenkung. Folgende Faktoren spielen hierbei eine Rolle:

a) Schwächung des Herzmuskels.

b) Erweiterung der Coronargefäße (stärker nach Eukupin als nach Vuzin).

c) Erweiterung der peripheren Gefäße (bleibende nach Eukupin, vorübergehende nach Vuzin).

d) Verengerung der Lungengefäße.

Der Blutdruck kehrt teilweise oder ganz zum alten Niveau zurück durch folgende Faktoren:

a) Herabsetzung der Konzentration im Blute.

b) Vergrößerung des Schlagvolumens.

c) Verengerung der peripheren Gefäße nach Vuzin.

15. Intravenöse Einspritzung von Vuzin biHCl setzt die blutdrucksteigernde Wirkung von intravenösen Adrenalineinspritzungen herab; diese bleiben schließlich ganz ohne Wirkung.



16. Intravenöse Einspritzung von Vuzin biHCl schwächt den Erfolg der faradischen Vagusreizung auf das Herz.

17. Vuzin biHCl gibt an der isolierten, mit Blut durchströmten Katzenlunge Verengerung der Bronchien, Eukupin biHCl, Chinin HCl und Chinidin HCl ergeben Bronchialerweiterung (Konzentrationen $\pm$ 1 : 20000).

18. Vuzin biHCl, Eukupin biHCl und Chinin HCl wirken am isolierten Dünndarm der Katze und des Kaninchens fast immer hemmend, nur ausnahmsweise reizend. Die Chininwirkung ist auswaschbar, die des Vuzins und Eukupins nicht.

19. Vuzin biHCl, Eukupin biHCl und Chinin HCl hatten in unseren Versuchen am isolierten Uterus der Katze und des Kaninchens nur hemmende Wirkung. Weder die Chinin- noch die Eukupinwirkung zeigte sich reversibel. In einem Fall wirkte Vuzin am Meerschweinchenuterus erregend.

20. Vuzin biHCl und Eukupin biHCl verursachen in der Konzentration 1 : 1000 nach Applikation während einer Minute vorübergehende totale Anästhesie der Cornea des Kaninchens. In der Konzentration 1 : 100 wurden die oberflächlicheren sowie die tieferen Teile der Hornhaut schwer geschädigt.

21. Vuzin biHCl und Eukupin biHCl verursachen in einer Konzentration 1 : 1000 Leitungsunterbrechung der sensibeln Ischiadicusfasern beim Frosch (Lokalapplikation).

22. Beide Salze machen in der Konzentration 1 : 100 totale Leitungsunterbrechung am Froschischiadicus. Dieser Effekt beider Stoffe ist reversibel.

23. Vuzin biHCl und Eukupin biHCl üben, in nicht tödlichen Dosen intravenös eingespritzt, keinen Einfluß aus auf die Rückenmarkszentren des Warmblüters.

24. Vuzin biHCl hat bei Katzen keinen Einfluß auf das Vaguszentrum, Eukupin biHCl gibt am Kaninchen Reizung des Vaguszentrums (siehe Nr. 4).

25. Beide Alkaloidsalze haben Reizung des Atmungszentrums der Katze und des Kaninchens zur Folge.

26. Durchströmung der Hinterbeine am Läwen-Trendelenburg-Präparat mit Vuzin biHCl- und Eukupin biHCl-Lösungen ergibt bei kleinen Dosen größere Ermüdbarkeit, in größeren Dosen herabgesetzte Reizbarkeit der betreffenden Muskeln. Die indirekte Reizbarkeit wird dabei stärker beeinflußt als die direkte. Chinin HCl hat dieselbe Wirkung. Am stärksten wirkt Vuzin biHCl, schwächer Eukupin biHCl, am schwächsten Chinin HCl.

In den größten Konzentrationen machen alle drei Salze totale Muskelstarre. Die Wirkung ist nur wenig reversibel durch Auswaschen mit Ringerlösung, am besten nach Chininvergiftung.



27. Vuzin biHCl macht am normalen Kaninchen bei subcutaner Injektion in Dosen von 50 mg pro kg vorübergehende Temperatursenkung, Eukupin biHCl dagegen hat in dieser Dosis noch keinen Einfluß auf die Temperatur.

28. Bei durch Einspritzung von Coli-Endotoxin + getöteten Colibacillen erzeugtem Fieber haben Vuzin biHCl, Eukupin biHCl wie Chinin HCl in einer Dosis von 25 mg am Kaninchen temperaturherabsetzenden Einfluß.

29. Nach subcutaner und intramuskulärer Einspritzung werden Vuzin biHCl und Eukupin biHCl nur sehr langsam resorbiert. Nach 4 Tagen finden sich noch Reste an der Injektionsstelle. Von in nahezu tödlicher Dosis intravenös injiziertem Vuzin biHCl wird nach 35 Minuten noch ungefähr $^1/_7$ im Blut angetroffen, das übrige findet man fast ganz zurück in Herz, Leber, Nieren, Nebennieren, Gehirn, Rückenmark und Muskeln. Nach 24 Stunden sind nur noch kleine Spuren Vuzin in den betreffenden Organen nachzuweisen. Im Urin läßt sich auch hierbei kein Vuzin finden.

Vuzin biHCl wird also nach intravenöser Einspritzung zerstört.

30. In defibriniertem Blut verteilt Vuzin biHCl sich in der Weise über Blutkörperchen und Serum, daß in den ersteren die Konzentration 7,7 bis 16,6 mal so hoch ist als im Serum.

31. Mehrere Organe (Herz, Leber, Muskeln) entziehen in vitro das Vuzin biHCl und Eukupin biHCl sehr stark aus ihren Lösungen in Tyrodeflüssigkeit. In vitro hat sich eine Vernichtung der beiden Salze durch die genannten Organe nicht nachweisen lassen.

32. Bei der Katze und beim Kaninchen konnte nach subcutaner Einspritzung der gerade noch nicht tödlichen Dosis von Vuzin biHCl und Eukupin biHCl keines der beiden Salze im Urin nachgewiesen werden.

33. Das Wachstum von Micrococcus tetragenes in 1 proz. Glucosebouilon wird von Vuzin biHCl in einer Konzentration von 1 : 300 000 bis 1 : 500 000 gehemmt, von Eukupin biHCl in einer Konzentration von 1 : 150 000.

34. Die antiseptische Kraft von Lösungen des Vuzin biHCl und Eukupin biHCl geht in einigen Tagen stark zurück.

35. Ebenso nimmt die antiseptische Wirkung beider Stoffe durch Lösung in physiologischer Kochsalzlösung bedeutend ab.

36. Das Vorhandensein von Blutkörperchen im flüssigen Nährboden schwächt die antiseptische Wirksamkeit von Vuzin biHCl und Eukupin biHCl.



(Aus dem staatlichen Serum-Institut in Wien [Vorstand: Hofrat Prof. R. Paltauf].)
[Aus der bakteriologischen Abteilung: Abteilungsvorstand Dr. Busson]

Über aktive Schutzimpfung bei Diphtherie.

Von

Priv.-Doz. Dr. **Bruno Busson** und Prof. Dr. **E. Löwenstein.**

(*Eingegangen am 6. August 1920.*)

Die Frage einer „Giftjennerisation" bei der Diphtherie hat von Behrings letzte Lebensjahre völlig in Anspruch genommen. Behring strebte danach, sowohl die Toxine des Tetanusbacillus als auch des Diphtheriebacillus so zu verändern, daß sie, obwohl für den Organismus nicht mehr giftig, dennoch für diesen ihre volle Immunisierungskraft besitzen sollten.

Beim Tetanustoxin gelangte Behring nicht zu dem erstrebten Ziele; Löwenstein kam nach langjähriger Arbeit zu dem gewünschten Resultate, indem es ihm gelang, das Tetanustoxin derart zu verändern, daß selbst so hochempfindliche Tiere wie Meerschweinchen durch eine einzige Injektion aktiv eine praktisch absolute Immunität gegen Gift und Bacillen erwarben. Bereits im Jahre 1909[1]) konnte er den Beweis erbringen, daß durch Formalineinwirkung das Molekül des Tetanustoxins in seiner Struktur gewissermaßen fixiert wird. Mittels nachfolgender Belichtung durch den die Wärmestrahlen führenden Anteil des Spektrums gelang es ihm, bei Erhaltung der antitoxinerzeugenden Komponente das Toxin völlig zu entgiften. Die Brauchbarkeit dieser Methode hat sich auch praktisch bewährt; sie wird am Wiener Seruminstitut zur Herstellung antitoxischer Tetanussera mit bestem Erfolge bei Pferden seit Jahren angewendet.

Ähnliche Versuche, das Diphtherietoxin zu entgiften, schlugen Löwenstein bisher fehl. Dieses ist eben von ganz anderer Konstitution als das Tetanustoxin. Auch Behring selbst konnte durch chemische Eingriffe keinen Fortschritt in dieser Richtung erzielen.

Babes, Roux, Dreyer und Madsen, Th. Smith, Kretz, Park und Atkinson, insbesondere Grassberger und Schattenfroh, Südmersen hatten schon gezeigt, daß im Tierversuche es durch Injektion von Mischungen von Toxin und Antitoxin gelingt, Antitoxin und aktive Immunität zu produzieren. Behring nahm diese Versuche

[1]) Literatur siehe Löwenstein, Zeitschr. f. exp. Path. 1914.



wieder auf und empfahl nun für die Anwendung beim Menschen Mischungen, bei denen das Mischverhältnis so gewählt wird, daß ein ständiger, wenn auch nur sehr geringer Giftüberschuß in der Mischung vorhanden bleibt.

Die erste diesbezügliche Mitteilung machte Behring im Jahre 1913 auf dem Kongresse für innere Medizin; in den von Friedberger 1915 herausgegebenen Mitteilungen der Behring-Werke finden sich bereits zahlreiche Publikationen von Mitarbeitern Behrings, die über die praktische Anwendung dieser neuen Art von aktiver Schutzimpfung berichten.

Gegen die Verwendung derartiger Impfstoffe mit Giftüberschuß erhob Anfang 1914 Löwenstein Bedenken, erstens, weil man die Wirkung des freibleibenden Giftüberschusses auf den Organismus in seinen Folgeerscheinungen nicht für alle Fälle im vorhinein abschätzen kann; zweitens, weil die dabei verhältnismäßig sehr spät (zwischen 20 und 40 Tagen) in Erscheinung tretende Immunität z. B. bei prophylaktischer Anwendung dem Organismus gerade zur Zeit der Bedrohung nicht mit Antitoxin versorgt, also keinen Impfschutz verleiht. Außerdem ging Löwenstein von der Voraussetzung aus, daß die Verbindung Diphtherietoxin-Antitoxin im Organismus zerlegt wird, indem allmählich das Toxin unter gewissen Bedingungen ganz abgespalten wird; Behring hingegen vertrat den Standpunkt, daß nur der Giftüberschuß die Immunität hervorruft; gegen diese Annahme sprechen zwei Gründe:

1. Der verzögerte Eintritt der Immunität.
2. Die Höhe des erreichten Immunitätsgrades.

Auf Grund dieser Erwägungen prüfte Löwenstein die immunisatorische Wirkung überneutralisierter Gemische und fand, daß schwach überneutralisierte Gemische im Meerschweinchen relativ hohe Immunität erzeugen. Diese Untersuchungen setzte er später gemeinsam mit Busson in umfangreicherer Weise fort und dies führte zunächst zur Bestätigung, daß selbst zweifach überneutralisierte Gemische, wenn die Bildung längere Zeit (im vorliegenden Falle 2 Monate) gedauert hatte, noch Immunität im Meerschweinchen erzeugen. Wir dehnten unsere Versuchsreihen aus und untersuchten in ähnlicher Weise das Verhalten von Kaninchen und Ziegen gegenüber solchen Toxin-Antitoxingemischen.

Wir konnten schon damals feststellen, daß im Laufe des längeren Lagerns der Diphtherietoxin-Antitoxinmischung sich eine Änderung der Toxinneutralisation nachweisen läßt, die sich zunächst im Meerschweinchen-Organismus in einer gesteigerten Immunisierungskraft äußert, ohne daß eine Abnahme der Giftwirkung nachzuweisen war. Abgelagerte unterneutralisierte Gemische blieben in der gleichen Do-

sierung gleich giftig, während abgelagerte überneutralisierte Gemische, welche in frischer Form nicht zu immunisieren vermochten, nunmehr im abgelagerten Zustande immunisierend wirken konnten. Eisler und Löwenstein haben diese Fragestellung auf den Tetanus übertragen und bei Kaninchen und Meerschweinchen gezeigt, daß mittels überneutralisierter Gemische sich eine hohe Immunität erzielen läßt, wenn die Gemische eine Stunde gestanden haben; bei 20stündigem Stehen der Gemische war weder bei glatt noch bei überneutralisierten Gemischen eine Immunität beobachtet worden.

Die Fortsetzung dieser Diphtheriearbeit wurde durch den Krieg verhindert, die Gemische aber waren im Kühlschranke aufgehoben und lagerten dort 5 Jahre und zehn Monate, bis wir wieder daran gehen konnten, die alte Arbeit aufzunehmen. Die Zusammensetzung der Gemische geht aus den Protokollen hervor.

Da war es uns natürlich von größtem Interesse zu prüfen, wie diese alten Gemische sich verhalten, um so mehr als es ja für die praktische Verwendung dieses Impfstoffes von Wesenheit war, einmal zu wissen, ob und welcher Art eventuelle Änderungen der Neutralisationswerte bei längerem Lagern eintreten und nach welcher Richtung sie sich verschieben, ob dabei ihre Toxizität oder ihre immunisatorische Kraft Veränderungen unterliegt.

Die Prüfung dieser alten Gemische hat nun zunächst im allgemeinen die interessante Tatsache ergeben, daß durch ein fast 6jähriges kühles Lagern die Diphtherietoxin-Antitoxingemische sich in dem Sinne einer Zunahme der Toxizität geändert haben, wie der Vergleich der Versuchstabellen von 1914 und 1920 beweist. Es hat sich ferner bei der Prüfung im speziellen ergeben, daß die unterneutralen Gemische giftiger geworden sind wie vor sechs Jahren, daß aber auch die damals völlig neutralen Gemische eine Giftwirkung erkennen lassen insofern, als nunmehr mit derselben Injektionsdosis beim Meerschweinchen wenn auch nur Spuren, so doch kenntlich kleine Infiltrate infolge der Injektionen auftraten, bei Dosen von 2 ccm aber Paralysen auftraten (Tabelle II).

Die Prüfung erfolgt auf passivem Wege durch Aderlaß und Blutübertragung, sowie aktiv durch Toxininjektion in fünffach tödlicher Dosis.

Mit den Gemischen II und III konnte bei gleichen Mengen Immunität erzielt werden, aber auch die schwach überneutralen Gemische erzeugten, besonders bei Prüfung nach 4 Monaten gute Immunität insofern, als zu dieser Zeit die drei geprüften Tiere die 5fach tödliche Dosis überlebten und das vierte erst am 5. Tage, also verhältnismäßig spät, starb und dadurch ebenfalls eine gewisse, wenn auch ungenügende Menge von Immunkörpern aufwies.

Aus der folgenden Tabelle ist neben den erwähnten Immunisierungserfolgen doch noch eine wichtige Tatsache ersichtlich: Alle Tiere, bei



Tabelle I. Auswertung verschiedener Diphtherietoxin-Antitoxingemische, die vor ihr Antitoxinbildungsvermögen im Meerschweinchen. Von diesen Gemischen

Art des Serum-Toxingemisches	Nr. der mit den Gemischen injizierten Versuchstiere	Prüfung auf Antitoxingehalt durch passive Serumübertragung: übertragen von Nr.	nach 40 Tagen auf Nr.	nach 60 Tagen auf Nr.	Menge des übertragenen Serums in ccm	Toxinmenge beigemischt	Ergebnis
I.							
Unterneutrales	1761 † 3. Tag						
Gemisch	1149 † 4. Tag						
0,3 ccm Serum	578 † 4. Tag						
57 ccm Toxin	1541 † 4. Tag						
200 fach	778 † 5. Tag						
II.							
Neutrales Gemisch	1521	1521	148	—	0,5	0,066[1])	† 35. Tag
	1704						† spontan bei Blutentnahme
0,4 ccm Serum	435	345	191	—	0,8	0,066	† 20. Tag
57 ccm Toxin	15	15		177	0,5	0,02	† 3. Tag
				140	0,5	0,02	† 3. Tag
	41	—	—	—	—	—	—
III.							
Schwachüberneutrales Gemisch	69	69	161	—	0,5	0,066	† 25. Tag
	49	49	149	—	0,5	0,066	† 5. Tag
0,5 ccm Serum	120	120	—	134	0,5	0,02	† 4. Tag
				132	0,5	0,02	† 3. Tag
57 ccm Toxin	586	586	—	158	0,5	0,02	† 3. Tag
				190	0,5	0,02	† 4. Tag
	1010	—	—	—	—	—	—
IV.							
Überneutrales Gemisch	1588	1588	147	—	0,5	0,066	† 25. Tag
	785	785	112	—	0,5	0,066	† 6. Tag
1,0 ccm Serum	212	212	—	106	0,5	0,02	† 3. Tag
				173	0,5	0,02	† 3. Tag
57 ccm Toxin	1206	1206	—	108	0,5	0,02	† 6. Tag
				142	0,5	0,02	† 4. Tag
	52	—	—	—	—	—	—
V.							
Stark überneutrales Gemisch	1364	1364	172	—	0,5	0,066	† 28. Tag
	1955	1955	180	—	0,5	0,066	† 7. Tag
10,0 ccm Serum	339	339	—	199	0,5	0,02	† 2. Tag
				182	1,0	0,02	† 24. Tag
57 ccm Toxin	1314	1314	—	166	0,5	0,02	† 3. Tag
				135	0,5	0,02	† 2. Tag
	1725	—	—	—	—	—	—

[1]) 0,066 Toxin ist nicht ganz doppelttödliche Dosis, deshalb neues Toxin in späteren



5 Jahren und 10 Monaten gemischt und im Kühlschrank aufbewahrt wurden, auf wurden je 0,5 ccm den einzelnen Versuchstieren subcutan eingespritzt.

Prüfung auf aktive Immunität der mit den Gemischen injizierten Tiere				
Nr. des Versuchstieres	Toxinmenge	geprüft nach 70 Tagen	geprüft nach 120 Tagen	
1521	0,05	† 3. Tag		13. I. Aderlaß 14. II. Toxininjektion
345	0,05	—	überlebt	13. I. Aderlaß. 4. IV. Toxininjektion
15	0,05	—	überlebt	5. II. 4. IV. Toxininjektion
41	0,05	überlebt		kein Aderlaß. Toxininjektion 14. II.
69	0,05	† 2. Tag		13. I. Aderlaß. 14. II. Toxin 4. IV. Toxin
49	0,05	—	überlebt	
120	0,05	—	† 5. Tag	5. II. Aderlaß. 14. II. Toxin 4. IV. Toxin
586	0,05	—	überlebt	
1010	0,05	überlebt		kein Aderlaß.
1588	0,05	† 2. Tag		13. I. Aderlaß. 14. II. Toxin 18. II. Toxin
785	0,05	—	† 2. Tag	
212	0,05	—	† 7. Tag	5. II. Aderlaß. 4. IV. Toxin
1206	0,05	—	† 6. Tag	
52	0,05	† 3. Tag		kein Aderlaß.
1364	0,05	† 2. Tag		13. II. Aderlaß. 14. II. Toxin 4. V. Toxin
			† 2. Tag	
—	—	—	stirbt beim Aderlaß † 2. Tag	5. II. Aderlaß. 4. IV. Toxin
1725	0,05	† 2. Tag		kein Aderlaß.

Versuchen.



Tabelle Ia, 1914. Auswertung verschiedener Diphtherie-Antitoxingemische auf ihr sind frisch bereitet, nach $^1/_2$ Stunde Contact je 0,5 ccm subcutan injiziert. Alle Ver-

Art des Gemisches	Nummer der mit den einzelnen Gemischen injizierten Versuchstiere. Tag der Injekt. 6. 2.	Prüfung auf Antitoxinbildung durch passive Serumübertragung nach 17—70 Tagen seit der Injektion des Gemisches am 6. 2. Übertragen nach 17	32	44	59	70 Tagen auf Nummer	Menge des passiv übertragenen Serums. Versuchstier Nr.
Unterneutralisiertes Gemisch 0,3 ccm Serum + 57 ccm Toxin (333 facher Serumwert)	1423 † 7. 2.						
	958 † 8. 2.						
	875 † 9. 2.						
	1057 † 8. 2.						
	55 † 9. 2.						
Neutrales Gemisch 0,4 ccm Serum + 57 ccm Toxin (250 facher Serumwert)	1918	1025	.	.	.	.	0,2
		693	.	.	.	.	0,5 } 1918
		1581	.	.	.	.	1,0
	356		1211	.	.	.	0,2 } 356
			92	.	.	.	0,5
	489			1304	.	.	0,2 } 489
				1963	.	.	0,5
	1665				1030	.	0,2
					740	.	0,5 } 1665
					638	.	0,5
	1144					835	0,2
						827	0,5 } 1144
						824	0,5
Überneutralisiertes Gemisch 0,5 ccm Serum + 57 ccm Toxin (200 facher Serumwert)	1622	1413	.	.	.	.	0,2
		602	.	.	.	.	0,5 } 1622
		1906	.	.	.	.	1,0
	1644		153	.	.	.	0,2 } 1644
			1514	.	.	.	0,5
	119			44	.	.	0,2 } 119
				1557	.	.	0,5
	489				469	.	0,2
					118	.	0,5 } 489
					326	.	0,5
	341					850	0,2
						803	0,5 } 341
						845	0,5
Überneutralisiertes Gemisch 1,0 ccm Serum + 57 ccm Toxin (100 facher Serumwert)	1849	847	.	.	.	.	0,5 } 1849
		1631	.	.	.	.	1,0
	1744		983	.	.	.	0,5 1774
	1365			1452	.	.	0,2 } 1565
				732	.	.	0,5
	846				830	.	0,2
					1573	.	0,5 } 846
					1634	.	0,5
	585					806	0,2
						825	0,5 } 585
						829	0,5
Überneutralisiertes Gemisch 10,0 ccm Serum + 57 ccm Toxin (10 facher Serumwert)	1724	672	.	.	.	.	0,2
		122	.	.	.	.	0,5 } 1724
		893	.	.	.	.	1,0
	1530		1032	.	.	.	0,2 } 1530
			134	.	.	.	0,5
	30			993	.	.	0,2 } 30
				1204	.	.	0,5
	1268				507	.	0,2 } 1268
					1292	.	0,5
	27					811	0,2 } 27
						841	0,5

Antitoxinbildungsvermögen im Meerschweinchen. Die zur Injektion verwendeten Gemische suchstiere sind 250 bis 280 g schwer. Die einfach tödliche Dosis des Toxins beträgt 0,009.

Toxinmenge	Ergebnis der passiven Prüfung	Prüfung auf aktive Immunität			Ergebnis der Prüfung auf aktive Immunität
		Nr der Tiere	Toxinmenge	Tag der Injektion	
0,018	† 2. Tag	1918	20 fach tödl. Dosis	17. 4.	Überlebt Infiltrat
0,018	† 2. Tag				
0,018	† 2. Tag				
0,018	† 3. Tag	356	dgl.	17. 4.	Überlebt Infiltrat
0,018	† 3. Tag				
0,018	† 5. Tag	489	dgl.	17. 4.	Überlebt Infiltrat
0,018	† 9. Tag				
0,018	† 4. Tag	1665	dgl.	17. 4.	† nach 3 Tagen
0,018	† 9. Tag				
0,018	† 5. Tag				
0,018	† 3. Tag	1144	dgl.	17. 4.	† nach 1 Tag
0,018	† 2. Tag				
0,018	† 3. Tag				
0,018	† 2. Tag	1622	20 fach tödl. Dosis	17. 4.	† nach 2 Tagen
0,018	† 2. Tag				
0,018	† 2. Tag				
0,018	† 2. Tag	1644	dgl.	17. 4.	† nach 2 Tagen
0,018	† 3. Tag				
0,018	† 6. Tag	119	dgl.	17. 4.	† nach 3 Tagen
0,018	† 2. Tag				
0,018	† 2. Tag	489	dgl.	17. 4.	† nach 2 Tagen
0,018	† 2. Tag				
0,018	† 2. Tag				
0,018	† 5. Tag	341	dgl.	17. 4.	† nach 1 Tag
0,018	† 2. Tag				
0,018	† 3. Tag				
0,018	† 2. Tag	1849	—	17. 4.	Bei Blutentnahme gestorben
0,018	† 2. Tag				
0,018	† 2. Tag	1774	20 fach tödl. Dosis	17. 4.	† nach 1 Tag
0,018	† 2. Tag	1565		17. 4.	† nach 2 Tagen
0,018	† 2. Tag				
0,018	† 2. Tag	846	dgl.	17. 4.	† nach 1 Tag
0,018	† 4. Tag				
0,018	† 2. Tag				
0,018	† 3. Tag	585	dgl.	17. 4.	† nach 2 Tagen
0,018	† 2. Tag				
0,018	† 3. Tag				
0,018	† 2. Tag	1724	—	17. 4.	Bei Blutentnahme gestorben
0,018	† 2. Tag				
0,018	† 2. Tag				
0,018	† 2. Tag	1530	20 fach tödl. Dosis	17. 4.	† nach 2 Tagen
0,018	† 2. Tag				
0,018	† 5. Tag	30	dgl.	17. 4.	Spättod nach 5 Tagen
0,018	überlebt, Paralyse				
0,018	† 2. Tag	1268	—	17. 4.	Bei Blutentnahme gestorben
0,018	† 2. Tag				
0,018	† 3. Tag	27	20 fach tödl. Dosis	17. 4.	† nach 1 Tag
0,018	† 3. Tag				

denen die Toxininjektion bereits 30 Tage nach dem Aderlaß erfolgte, erwiesen sich als bedeutend weniger widerstandsfest als die Tiere, bei denen die Toxininjektion erst 60 und mehr Tage nach dem Aderlaß vorgenommen wurde, siehe die Meerschweinchen 1521, 69, 120. Die entsprechenden Kontrolltiere, bei denen kein Aderlaß gemacht wurde, 41 und 1010, sowie die Tiere, bei welchen der Aderlaß mehr als 60 Tage zurücklag, 435, 15, 49, 586, überlebten. Es reichen also 30 Tage nicht aus, um die schädlichen Folgen des Aderlasses auszugleichen; ob letztere in der Schwächung der Allgemeinresistenz oder, was wahrscheinlicher ist, im Antitoxinverlust zu suchen sind, wurde experimentell wegen des heutigen Tiermangels nicht untersucht.

Die Immunität tritt verhältnismäßig spät ein und dürfte im Gegensatze zu unseren früheren Angaben nach 70 Tagen noch nicht ihren Höhepunkt erreicht haben, vielmehr erst nach etwa 3—4 Monaten, obgleich schon zu früheren Zeitpunkten deutliche Antikörperbildung nachzuweisen ist. Relativ hoch etwa $2^1/_2$—3fach und darüber neutralisierte Toxin-Antitoxin-Gemische scheinen die Antikörperproduktion nicht mehr hervorbringen zu können, wogegen bis zu einem gewissen Grade schwach unterneutrale, neutrale und schwach überneutrale Gemische um so stärker immunisieren, je mehr man von dem Gemisch in einer Dosis injiziert.

Die Tabelle II (Quantitätsversuche) illustriert 3 Tatsachen:

1. Wie schon in der Arbeit Busson-Löwensteins gezeigt, ist die Immunität bei der Verwendung von 0,5 ccm ausreichend, um eine Immunität gegen die 20fach tödliche Dosis hervorzurufen; es wäre nun möglich, daß auch die stark überneutralisierten Gemische in größeren Dosen Immunität bewirkt hätten; es zeigte sich aber, daß stark überneutralisierte Mischungen auch in großen Dosen keine Immunität produzieren können; aber immerhin gelingt es, selbst mit dem mehr als zweifach neutralisierten Gemisch (57 ccm Toxin + 1 ccm 200faches Serum) noch Immunität zu erzielen, wenn man 2 ccm des Gemisches, die ohne jede Reaktion vertragen werden, injiziert.

2. Das früher in dieser Menge von 2 ccm glatte Gemisch 57 ccm Toxin + 0,4 Serum 200fach ist jetzt in der Menge von 2 ccm doch toxisch; um also die Unschädlichkeit eines derartigen Gemisches auch für den Menschen festzustellen, muß man den Meerschweinchen unbedingt große Dosen injizieren.

Um die Unschädlichkeit des Gemisches 57 ccm + 0,5 Serum sicherzustellen, haben wir 4 ccm 2 Meerschweinchen injiziert, die völlig glatt in dreimonatlicher Beobachtungszeit blieben.

3. Zweifellos erhält man die besten Immunisierungsresultate mit Gemischen, die nicht stark übersättigt sind; aber, wie die Protokolle



Tabelle IIa. Quantitätsversuch. Die Versuchstiere erhalten verschieden große Mengen der einzelnen Gemische subcutan injiziert. 1920.

Art des Toxin-Antitoxingemisches	Menge des injizierten Gemisches	Nr. der Versuchstiere	Prüfung auf aktive Immunität mit 5 fach tödlicher Dosis am 71. Tage nach der Immunisierung
Unterneutrales Gemisch	0,3	1014 † 21 Tagen	—
0,3 ccm Serum 57 ccm Toxin	0,1	1918 † 34 Tagen	—
Neutrales Gemisch	2,0	1812 Paralysen † 23 Tagen	
0,4 ccm Serum 57 ccm Toxin	1,0	1212	überlebt, ganz kleines Infiltrat
Schwach überneutrales Gemisch	2,0	551	† 2. Tag
0,5 ccm Serum 57 ccm Toxin	1,0	1879	überlebt, großes Infiltrat
Überneutrales Gemisch	2,0	1100	überlebt, sehr großes Infiltrat
1,0 ccm Serum 57 ccm Toxin	1,0	1042	† 2. Tag
Stark überneutrales Gemisch	2,0	1835	† 2. Tag
10 ccm Serum 57 ccm Toxin	1,0	821	† 2. Tag

beweisen, kommen bei manchen Gemischen Spättode oder Paralysen häufig vor, wenn noch eine Spur freier Gifte vorhanden ist.

Bei all diesen Versuchen erfolgten die Injektionen auf subcutanem Wege; wir stellten vergleichsweise eine Serie von Versuchstieren ein, bei denen die zur Immunisierung dienende Injektion in gleicher Menge aber intracutan, und zwar 0,5 ccm des jeweiligen Gemisches an 5 Stellen der Haut zu je 0,1 ccm eingespritzt wurden.

1. Ein Blick auf die Tabelle III belehrt uns, daß der Versuchsausfall durchaus nicht zugunsten der intracutanen Injektion spricht, sondern wenn wir die Resultate bei der Prüfung nach 120 Tagen vergleichen, so sehen wir trotz gleicher Dosis, gleicher Gemische und gleicher Zeit doch bei der subcutanen Injektion ein Längerleben der Tiere.

2. In besonders auffallender Weise wird der Eintritt der Immunitätsverzögerung ersichtlich, nach 55 Tagen noch keine Immunität gegen die

Tabelle IIb. Quantitäts-Versuche vom Jahre 1914.

Art der Mischung	Injizierte Menge des Gemisches	Nr. des Versuchstieres	Prüfung auf Antitoxinbildung durch Serumübertragung nach 39 Tagen in der Injektion. Jedes Tier erhält 0,5 Serum und doppelte tödliche Dosis. Das Serum wird übertragen: an Nr.	auf Nr.		Prüfung auf aktive Immunität durch Injektion der 20-fach tödlichen Dosis am 73. Tage. Nr.	Versuchsergebnis
Unterneutrales Gemisch	0,2	623	623	844	† am 5. Tage	623	† am 1. Tage
0,3 ccm Serum				826	überlebt, Infiltr.		
57 ccm Toxin	0,1	728	728	900	überlebt, Infiltr.	728	Spättod am 7. Tg.
Neutrales Gemisch	2,0	452	452	849	überlebt, kein Infiltrat	452	Spättod n. 36 Tg.
				838			
0,4 ccm Serum	1,0	1672	1672	859	Spättod n. 36 Tg.	1672	Spättod n. 23 Tg.
				805	Spättod n. 15 Tg.		
57 ccm Toxin	0,2	951	951	880	† 2. Tag	951	† nach 3 Tagen
				887	† 3. Tag		
Überneutralisiertes Gemisch	2,0	1552	1552	886	überlebt, Paralys.	1552	überlebt, glatt
				837	Spättod 36 Tg. Paralysen		
0,5 ccm Serum	1,0	1426	1426	801	Spättod 26 Tg.	1426	Spättod n. 18 Tg.
				807	Spättod 26 Tg.		
57 ccm Toxin	0,2	1214	1214	876	Spättod 10 Tg.	1214	† nach 2 Tagen
				831	Spättod 6 Tg.		
Stark überneutralisiertes Gemisch	2	1884	1884	820	† 2 Tagen	1884	† nach 1—2 Tagen
				843			
1,0 ccm Serum	1,0	1724	1724	897		1724	
				833			
57 ccm Toxin	0,2	483	483	861		483	
				875			
Sehr stark überneutralisiertes Gemisch	2,0	81	81	860	† 2—3 Tagen	81	† nach 2 Tagen
				819			
10,0 ccm Serum	1,0	835	835	827		835	
				854			
57 ccm Toxin	0,2	1763	1763	899		1763	
				836			

fünffach letale Dosis, während nach 75 Tagen die Immunität ausgesprochen ist; diese tritt gerade vom 60. Tage ab in Erscheinung.

Die Ergebnisse dieser intracutanen Methode erwiesen sich in keiner Weise der subcutanen überlegen. Die nachfolgende Antitoxinproduktion und erzeugte Schutzwirkung war keine bessere wie bei subcutaner Einverleibung.



Tabelle III. Prüfung auf aktive Immunität bei Tieren, welche mit den Gemischen intracutan vorbehandelt wurden in der Weise, daß je 0,5 des betreffenden Gemisches zu je 0,1 ccm an 5 verschiedenen Stellen gleichzeitig injiziert wurden.

Art des Gemisches	Nr. des Versuchstieres	Zur Prüfung verwandte 5fach tödl. Toxindosis	Ergebnis der Prüfung nach 55 Tagen	75 Tagen
Unterneutrales Gemisch 0,3 ccm Serum 57 ccm Toxin	106	† 24. Tag	Die beiden Tiere starben schon infolge der Immunisierung am 23. und 24. Tag.	
	1517	† 23. Tag		
Neutrales Gemisch	101	0,5	† 3. Tag	
0,4 ccm Serum 57 ccm Toxin	895	0,5	—	überlebt, großes Infiltrat
Schwach überneutrales Gemisch	1308	0,5	† 3. Tag	
0,5 ccm Serum 57 ccm Toxin	184	0,5	—	überlebt, sehr großes Infiltrat
Überneutrales Gemisch	126	0,5	† 2. Tag	
1,0 ccm Serum 57 ccm Toxin	113	0,5	—	† 4. Tag
Hoch überneutrales Gemisch	114	0,5	† 2. Tag	
10,0 ccm Serum 57 ccm Toxin	186	0,5	—	† 1. Tag

Wir glauben zu folgenden Schlüssen berechtigt zu sein:

1. Im Tierversuche gelingt es auch mit neutralen und schwach überneutralisierten Diphtherietoxin-Antitoxingemischen, aktive und passive Immunität zu erzeugen; nur durch sehr genaue Untersuchungen läßt sich die Breite der Immunisierungszone bestimmen.

2. Beim Lagern der Gemische tritt eine Zunahme der Toxizität ein, unterneutrale Gemische werden toxischer, glatt neutralisierte Mischungen rufen Spättod und Paralysen hervor.

3. Die so erzeugte Immunität tritt verhältnismäßig spät ein, wird nach 20 Tagen nachweisbar und erreicht ihren Höhepunkt erst nach 3—4 Monaten.

4. Nicht nur von der Qualität, sondern auch von der Quantität des zur einmaligen Injektion verwendeten Gemisches scheint bis zu einen gewissen Grade auch die darauf eintretende Immunität abhängig zu sein, und sie ist im allgemeinen ausgeprägter, wenn größere Mengen der betreffenden Gemische injiziert werden. Daß aber das Wesentliche dabei nicht, wie



Behring annimmt, der freie Giftüberschuß sein kann, geht auch daraus hervor, daß die mit solchen Gemischen erzielte Immunität höher ist, als die durch einmalige Toxininjektion erreichbare. Es scheint vielmehr im Laufe der bis zur entwickelten Immunität verflossenen Zeit zu einer fortgesetzten Giftabspaltung zu kommen.

5. Stark überneutralisierte Gemische erzeugen keine Immunität.

6. Die subcutane Impfung der Diphtherietoxin-Antitoxingemische erweist sich nach unseren Versuchen als völlig ebenbürtig der von Behring empfohlenen intracutanen Methode.

7. Die für die Praxis zur Ausgabe gelangenden Gemische sind nach unserer Beobachtung bei kühler und dunkler Aufbewahrung sehr lange Zeit haltbar, aber es tritt nach 2 Monaten und nach längerem Lagern des Gemisches noch eine weitere, wenn auch geringe Zunahme der Giftigkeit in Erscheinung, die vielleicht davon abhalten sollte, unterneutralisierte Mischungen lagern zu lassen. Deshalb glauben wir, daß die Verwendung unterneutraler Mischungen von Toxin und Antitoxin zu prophylaktischen Zwecken in der Praxis noch nicht spruchreif ist, sondern daß noch weitere Versuche notwendig sind, um so mehr, als auch die Wirkung der dabei eventuell freibleibenden Toxone noch nicht genügend studiert ist.

8. Nach unseren Untersuchungen wären schwach überneutralisierte Mischungen, welche auch in der Menge von 4,0 ccm bei 250 g schweren Meerschweinchen keinerlei Krankheitserscheinungen auslösen, zu verwenden. Mischungen hingegen, die in der Menge von 2 ccm noch Meerschweinchen an Gewicht von 250 g töten, sind vom Gebrauch auszuschließen.

Literaturverzeichnis.

Behring, Deutsch. med. Wochenschr. 1913. — Derselbe. Gesammelte Abhandlungen, Bonn 1915. — Busson und Löwenstein, Zeitschr. f. exp. Path. Bd. 17, 1915. — Eisler und Löwenstein, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 75. — Graßberger und Schattenfroh, Beziehungen von Toxin und Antitoxin beim Rauschbrandtoxin. Wien 1904. — Kretz, Handbuch der Methodik der Immunitätsforschung von Kraus und Levaditi. — Löwenstein, Zeitschr. f. exp. Path. (Diphtherie). Bd. 15. — Derselbe, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. (Tetanus). 1909. — Park und Atkinson, Proceedings of the New York med. Soc. 1903, Mai. — Smith, Journ. of med. Research. 1907, S. 16.



Die überlebende, künstlich durchströmte Leber im histologischen Bild.

Von

Emil v. Skramlik und **Theodor Hünermann**, Freiburg i. B.

(Aus dem hygienischen und pathologisch-anatomischen Institut der Universität Freiburg i. B.)

Mit 6 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 16. September 1920.*)

Inhalt.

I. Einleitung.

Die bedeutende Rolle, welche die verschiedenartigen Durchströmungsmethoden bei der Erforschung der Wirkungsweise innerer Organe spielen, gemahnt immer eindringlicher, daß man sich von dem Begriffe des Überlebenderhaltens genaue Rechenschaft ablegt. Im strengen Sinne des Wortes würde „Überleben" soviel besagen, daß ein Organ, das aus seinem früheren Verbande losgelöst ist, jedoch unter annähernd den gleichen Bedingungen wie im Körper gehalten wird, imstande ist, die ihm eigentümlichen Funktionen in vollem Maße aufrechtzuerhalten. Bei der Beantwortung der Frage, wieweit diese Forderung im Experiment verwirklicht ist, müssen wir nun eingestehen, daß dies nur sehr bedingt der Fall ist. Lenken wir unsere Aufmerksamkeit vorerst auf die vielen Bedingungen, die für die Leistungsfähigkeit eines Organs unerläßlich sind, so ist zu bemerken, daß wir nur über den Einfluß der Temperatur genau unterrichtet sind. Über die so wichtige Form der Ernährung vermögen wir nur sehr unvollkommenen Aufschluß zu geben. Noch weniger klar sehen wir in der Frage der Funktion der Organe, denn der Mangel dieser Kenntnis

ist ja meist der Anlaß, das Problem der Isolierung und Überlebend-erhaltung eines Organs in Angriff zu nehmen. Beim Herzen, wie bei allen andern Organen, die hauptsächlich aus Muskelfasern bestehen, erleichtert der Umstand die Aufklärung, daß sich die Leistungen in gut meßbarer mechanischer Arbeit kenntlich machen, deren Maß einen Rückschluß auf den Zustand der Zellen erlaubt. Anders liegen die Dinge bei allen Drüsen, bei denen wir zur Feststellung der Leistungsfähigkeit auf das Kriterium der Sekretion angewiesen sind. Versagt diese, wie dies nach Herausnahme aus dem Tierkörper meist nach ganz kurzer Zeit der Fall ist, so können wir darum noch nicht sagen, daß das Organ aufgehört hat, tätig zu sein. Wissen wir ja doch, daß z. B. die Leber noch eine ganze Reihe von Synthesen sehr verwickelter Natur auszuführen vermag, auch wenn keine Galle mehr abgesondert wird. Es ist uns ferner, besonders aus den zahlreichen Untersuchungen am Herzen wohlbekannt, daß die Funktion nach der Entfernung aus dem Organismus nicht gleichmäßig bleibt, vielmehr allmählich nachläßt, und zwar selbst dann, wenn das Präparat unter den günstigsten Bedingungen gehalten wird. Der Umfang der Schläge eines künstlich durchströmten Warmblüterherzens wird im Verlauf von wenigen Stunden immer kleiner, bis sie ganz aufhören. Zusammenfassend kann man also sagen, daß ein jedes Organ nach dem Herausschneiden aus dem Körper noch eine gewisse Zeit funktionsfähig bleibt. Das Überleben, das wir mit unsern Methoden bisher erreichen können, ist also nur ein allmählicher Übergang vom Leben zum Tode.

Aus diesen Darlegungen geht die Notwendigkeit hervor, Einsicht in den Zustand der Zellen des überlebenden Organs zu gewinnen, um auch nach Aufhören der Funktion, z. B. der Drüsensekretion oder des Herzschlags ein Kriterium für das „Überleben“ zu haben. Das histologische Bild wird aber nur dann eine Entscheidung bringen, wenn der Unterschied der Zellen gegenüber der Norm ein ausgesprochener ist. In diesem Falle ist eine Beeinträchtigung der Funktion mit Gewißheit anzunehmen. Sind dagegen die Veränderungen nur geringfügig, so wird eine sichere Beurteilung sehr schwierig, da bekanntlich auch kleine mit unseren Untersuchungsmethoden nicht nachweisbare Zellveränderungen die Funktion schon sehr ungünstig beeinflussen können.

Wir haben uns daher die Aufgabe gestellt, eine solche Untersuchung an der überlebenden Meerschweinchenleber durchzuführen und gingen dabei so vor, daß das durchspülte Organ in verschiedenen Phasen und unter verschiedenen Ernährungsbedingungen zur Untersuchung gelangte. Die Arbeit sollte vor allem auch die histologische Ergänzung zu den Feststellungen chemischer und serologischer Natur bringen, die

M. Hahn und E. v. Skramlik[1]) bei früheren Untersuchungen gewonnen hatten.

II. Methodik.

Die Durchspülung des Organs geschah mit Hilfe eines Apparates[2]), den der eine von uns früher beschrieben hat. Es sei hier nur bemerkt, daß die Leber zur Entfernung der Blutreste stets mit Ringerlösung in der Lockeschen Modifikation[3]) ausgespült wurde. Die Durchblutung war eine reichliche: Das Stromvolumen betrug 1,25 ccm/sek. und war bei allen Versuchen das gleiche. Der Durchströmungsdruck ist absichtlich kein konstanter, sondern stellt ein Pulsieren von $\pm$ 2 mm Hg um eine Gleichgewichtslage dar. Diese wechselt individuell mit dem Widerstand im Gefäßsystem und beträgt in der Regel 15 mm Hg. Die Ernährung der Leber geschah mit Ringerlösung, verdünntem Serum und verdünntem Blut; daß nicht mit Vollserum und Vollblut gearbeitet wurde, lag an der Unmöglichkeit, sich von so kleinen Tieren die nötigen Mengen zu beschaffen. Gleich nach Beendigung des Durchströmungsversuches wurden kleine, etwa $^1/_2$ ccm messende Leberstückchen in 4 proz. Formol, Kochsalz-Sublimat und Müller-Formol fixiert.

Die Entnahme von Probestücken vor Einleitung des Versuches zur Ermittlung des Normalzustandes der Leber war nicht möglich, da die Durchströmung der Meerschweinchenleber nur bei völlig intakter Kapsel gelingt und die einzelnen Lappen nicht nur durch Gefäße, sondern auch durch Parenchym zusammenhängen. Die histologische Untersuchung wurde vorgenommen sowohl an Gefrier- wie auch an Paraffinschnitten. An Färbungen gelangten Hämatoxylin-Eosin, Kresylviolett, Hämatoxylin-Sudan und bei einigen Präparaten die Granulafärbung nach Altmann-Schridde-Kiyono zur Anwendung.

III. Veränderungen des Lebergewebes nach künstlicher Durchströmung mit Ringerlösung, verdünntem Serum und Blut.

Bevor die Leber in den Durchströmungsapparat kam, wurde, wie schon angegeben, das in ihr befindliche Blut mit Ringer-Locke-Lösung ausgespült. Es schien uns nun von einiger Wichtigkeit zu erfahren, ob durch diesen Eingriff, bei dem gegen 200 ccm Lösung die Leber unter einem Druck von 15 mm Hg passierten, der gewünschte Er-

[1]) M. Hahn und E. v. Skramlik, Serologische Versuche mit Antigenen und Antikörpern an der überlebenden künstlich durchströmten Leber. Zeitschr. f. Biochemie **98**, 120. 1919.

[2]) E. v. Skramlik, Ein Apparat zur Durchströmung der Leber. Arch. f. d. ges. Physiol. **180**, 1. 1920.

[3]) Die Zusammensetzung der Ringer-Locke-Lösung ist: 0,9% NaCl, 0,042% $CaCl_2$, 0,024% KCl, 0,01% $NaHCO_3$, 0,1% Glukose.



folg, nämlich die völlige Entfernung des Blutes erzielt wurde. Der Zweck der Ausspülung wurde stets voll erreicht. Im Präparate waren die Blutkörperchen bis auf einige wenige, die dann noch meistens von den Kupfferschen Sternzellen phagocytiert waren, nicht mehr zu sehen. Zu unserer Überraschung fanden sich aber auch histologische Veränderungen. Das Leberparenchym zeigt schon bei Betrachtung mit schwacher Vergrößerung eine deutliche Aufhellung. Bei Anwendung starker Systeme kann man erkennen, daß das Protoplasma der Leberzellen den Zelleib nicht mehr homogen ausfüllt. Es ist aufgelockert, die Granula treten gegenüber der Norm viel deutlicher hervor, sind ganz unregelmäßig im Zellraum verteilt, lassen aber bei Hämatoxylin-Eosinfärbung keine bestimmte Änderung erkennen. Man hat den Eindruck, als ob die Zellen Wasser aufgenommen hätten. Ihre Form sowie die des Kernes ist dagegen wohl erhalten; am Kern selbst sind überhaupt keine Veränderungen zu finden. Bemerkenswert ist, daß sich die Kupfferschen Sternzellen von dem hellen Leberparenchym deutlich abheben. Pathologische Veränderungen sind an ihnen nicht nachzuweisen. Die Aufhellung der Leberzellen ist indes in einem und demselben Schnitt nicht gleichmäßig stark. Neben Zonen, in denen die Zellen so dunkel wie in der normalen Leber sind, kommen stark aufgehellte vor. Blutgefäße sowie Gallencapillaren sind unverändert. Das ganze Bild erinnert an die schaumige Entartung von Leberzellen, die z. B. bei Sektionen von Menschen gefunden wird, bei denen kurz vor dem Tode eine Kochsalzinfusion gemacht worden war, ein Befund, der auch im hiesigen pathologischen Institut erhoben wurde. Ähnliche Erscheinungen hat auch Anitschkow[1]) bei seinen Versuchen mit hypotonischen Lösungen beobachtet.

Setzen wir nun eine Leber in den Durchströmungsapparat und lassen zwei Stunden Ringerlösung bei Körpertemperatur kreisen, so tritt ein neues Phänomen in Erscheinung. Die Leberzellen, die noch stärker aufgehellt sind, erscheinen gegenüber der Norm vergrößert und weisen eine starke Vakuolisierung auf. Die Granula sind gut zu erkennen, sie sind in Traubenform angeordnet, durchsichtig, diffus verteilt und von einer Zellschicht umgrenzt, die sich leicht blau färbt. Zwischen ihnen zeigen sich klare Vakuolen, die den Eindruck von Fetttröpfchen machen. Durch Sudanfärbung kann man sich aber leicht überzeugen, daß es sich nicht um Fett handelt. Die Größe der Vakuolen übertrifft die der Granula um ein Vielfaches, erreicht aber meist nicht die des Kernes. Der Kern selbst hat normalen Chromatingehalt, seine Form und Größe weisen gegenüber der Norm keine Abweichungen auf. Die Capillarwände sind von den Leberzellbälkchen

[1]) L. Aschoff und N. Anitschkow, Zur Frage der tropfigen Entmischung. Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 17, 103. 1914.

abgehoben und mit ihnen die Kupfferschen Sternzellen, deren wohlerhaltene Struktur man jetzt besonders leicht erkennen kann. In ihnen findet man phagocytierte rote Blutkörperchen, die selbst eine zweistündige Durchspülung nicht zu entfernen vermochte. Das ganze Bild erscheint am besten mit der Bezeichnung des Leberödems charakterisiert.

Untersucht man eine Leber, die 6 Stunden der Durchströmung mit Ringerlösung ausgesetzt wurde, so sehen wir, daß die Schädigung der Leberzellen noch weiter fortgeschritten ist. Das Protoplasma ist in noch höherem Maße aufgehellt, als nach zweistündiger Durchspülung, die Vakuolen haben eine weitere Vergrößerung erfahren und sind nun weniger zahlreich. Wahrscheinlich sind ihre Größe sowie geringere Zahl durch Zusammenfließen mehrerer kleiner Vakuolen zustandegekommen. Der Zelleib an sich ist wesentlich vergrößert, es besteht hochgradiges Leberödem. Auf der nebenstehenden Abbildung 1 sieht man eine normale Leber, auf 2 eine 6 Stunden lang mit Ringerlösung durchströmte. Aus der Abb. 2 kann man ersehen, daß sich selbst in einem Gesichtsfeld verschieden beschaffene Zellformen finden, anscheinend wohlerhaltene, ebenso wie hochgradig geschädigte; die Kerne dagegen sehen überall gut aus. Ebenso finden sich an den Kupfferschen Sternzellen keine Veränderungen. In den Präparaten ist Phagocytose weißer und roter Blutkörperchen an einzelnen Stellen gut erkennbar. In den Gefäßen finden sich eigenartige Niederschläge, die als Zelltrümmer angesehen werden können. Der Ausfall einzelner Zellen ist mit großer Sicherheit anzunehmen, selbst wenn ihr Verband in den Leberbalken nicht gelockert erscheint. Alles in allem zeigt sich die Leber nach sechsstündiger Durchleitung reiner Ringerlösung schwer verändert. Es ist sehr zweifelhaft, ob ein derart beschaffenes Organ noch voll und normal zu funktionieren vermag.

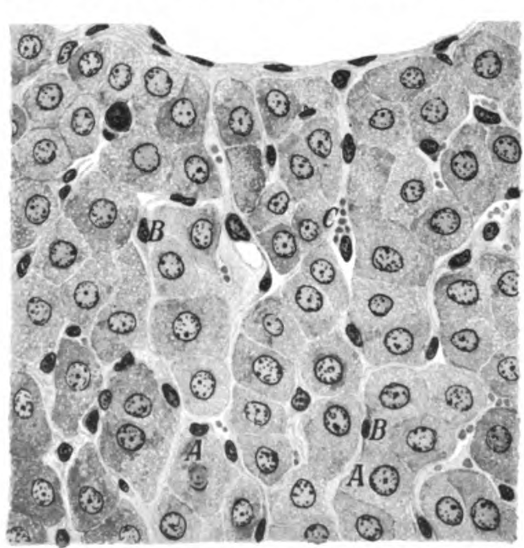


Abb. 1. Normale Meerschweinchenleber, frisch dem Tierkörper entnommen. *A* Leberzelle mit Kern, *B* Kupffersche Sternzelle mit Kern, *C* rote Blutkörperchen. Das Leberzellenprotoplasma ist an allen Stellen gleichmäßig dunkel und homogen. Die Kupfferschen Sternzellen liegen den Leberzellen an. Die Zahl der roten Blutkörperchen ist auffällig gering. Homog. Imm. $^1/_{12}$ Ok. 3.



Das Hauptergebnis dieser Versuche ist also die Feststellung, daß sich das Lebergewebe gegenüber der Ringerlösung sehr wenig widerstandsfähig erweist, während die Kupfferschen Sternzellen dagegen sehr resistent sind.

Damit lag nun die Frage nahe, ob Anwendung anderer Durchspülungsflüssigkeiten die Leber besser vor Schaden zu bewahren vermag. Hat doch eine Reihe von physiologischen Untersuchungen ergeben, daß es für die Erhaltung eines Organs durchaus nicht gleichgültig ist, welche Flüssigkeit die Zellen umspült. Schon zwischen verschiedenartig zusammengesetzten Salzlösungen, wie 0,6 proz. Kochsalzlösung, Ringer-[1]) und Ringer-Lockelösung machen sich große Unterschiede bemerkbar. Erst vor kurzem hat Straub[2]) darauf aufmerksam gemacht, wie schädlich die sog. physiologische Kochsalzlösung wirkt. Von Seite der Pathologen wurde durch Rössle[3]) vor kritikloser Anwendung der physiologischen Kochsalzlösung zu Infusionen gewarnt; er sagt, man könne von ihr nicht behaupten, daß sie nicht schädlich sei. Zu diesem Schlusse wurde er durch die Beobachtung bestimmter Organveränderungen geführt die er regelmäßig bei Sektionen von Menschen fand, denen kurz vor

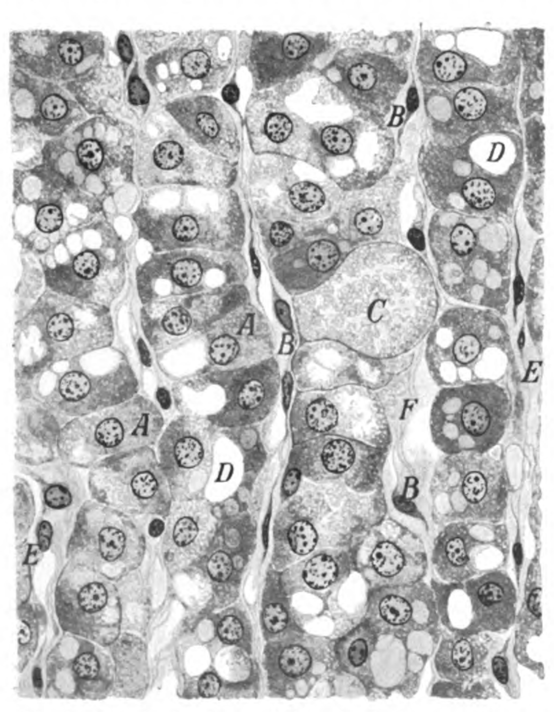


Abb. 2. Schnitt durch eine Leber, die 6h lang mit Ringer-Locke-Lösung durchströmt wurde. V. 3 vom 28. I. 1920. Durchströmungsdruck allmählich steigend von 15 bis auf 20 mm Hg. *A* Leberzelle mit Kern, *B* Kupffersche Sternzelle mit Kern, *C* Bildung von Granulis in Protoplasma, *D* Vakuolen, *E* Lymphspalten, *F* Niederschlagsbildung in Gefäßen. Man beachte vor allem die ganz ungleichförmige Färbung und Zeichnung der Leberzellen im Gesichtsfelde. Neben anscheinend wohlerhaltenen finden sich schwer geschädigte, deren ödematöse Schwellung und Quellung deutlich zu erkennen ist. Die Kupfferschen Sternzellen sind von den Leberzellen abgehoben, ihr Leib ist dadurch gut sichtbar. Der Zusammenhang der Kupfferschen Sternzellen untereinander ist aber nicht aufgehoben. Homog. Imm. $^1/_{12}$ Ok. 3.

[1]) Zusammensetzung: 0,6% NaCl, 0,01% $CaCl_2$, 0,0075% KCl, 0,01% $NaHCO_3$

[2]) W. Straub, Das Problem der physiologischen Salzlösung in Theorie und Praxis. Münch. med. Wochenschr. **67**, 249. 1920.

[3]) R. Rössle, Gibt es Schädigungen durch Kochsalzinfusionen? Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 37.



dem Tode noch Kochsalzlösung infundiert worden war. Diese sind so markante, daß ein geübtes Auge aus ihnen die vorausgegangene Kochsalzinfusion zu diagnostizieren vermag. So zeigt z. B. die Leber eine matte gelbbraune Farbe bei völligem Fehlen jeglicher Zeichnung; mikroskopische Veränderungen vermochte er nicht aufzufinden.

Systematische Untersuchungen über Gewebsänderungen in der Leber durch Salzlösungen stammen von Raum[1]). Er durchspülte ganze Tiere von der Vena jugul. ext. aus mit 0,6 proz. Kochsalzlösung und fand danach eine ausgesprochene Vakuolisierung der Leberzellen. Unsere Befunde decken sich in allen wesentlichen Punkten mit den seinigen bis auf die eine Ausnahme, daß wir die von ihm beschriebenen Kernvakuolen nicht finden konnten. Es wäre denkbar, daß die Ringerlösung die Kerne im Gegensatz zur isotonischen NaCl-Lösung nicht schädigt, denn unsere Protoplasmabefunde sind dieselben, wie Raum sie beschrieb. Nun entspricht die Ringerlösung in ihrer Zusammensetzung bekanntlich qualitativ und quantitativ nur den anorganischen Bestandteilen des Blutserums. Das genügt aber nur, die Funktion eines Organs für eine Zeitlang nach der Entfernung aus dem Tierkörper aufrechtzuerhalten, bedeutet aber noch keine Ernährung. Daß Serum der Erhaltung der Zelle dienlicher ist, zeigten uns nun weitere Versuche. Deren Ergebnis ist geeignet, die Schädlichkeit der Ringerlösung zu beweisen. Eine Leber wurde zwei Stunden lang mit einer Ringerlösung durchströmt, der zu 25% Hammelserum zugesetzt war. Es war uns wegen Materialmangels leider nicht möglich, mit Vollserum zu arbeiten. Dabei hätte sich vielleicht die Bedeutung des Vorhandenseins von Nährstoffen außer den erforderlichen Salzen für die Überlebenderhaltung der Zelle in noch höherem Maße gezeigt. Die Erscheinungen ödematöser Quellung und Schwellung waren in diesen Präparaten wesentlich geringfügiger, als in denen von einem Organe, das gleich lange Zeit mit reiner Ringerlösung durchspült wurde. Das Protoplasma der Leberzellen ist zwar auch vakuolisiert, ebenso erscheinen die Granula größer als in der Norm, doch sind die Schädigungen weit unbedeutender als bei Anwendung von Salzlösung, trotzdem der Durchströmungsdruck erheblich größer war (26—30 mm Hg). Versucht man das Bild, das eine so behandelte Leber bietet, in die bisher beschriebenen Präparate einzureihen, so scheinen die Schädigungen größer zu sein als bei Organen, die zwecks Entfernung der Blutreste einfach durchspült wurden, dagegen kleiner als wie nach einstündiger Durchströmung mit reiner Ringerlösung.

Auch bei Durchleitung von mit Ringerlösung verdünntem Blut, und zwar sowohl arteigenem wie artfremdem, traten Vakuolen auf.

[1]) J. Raum, Künstliche Vakuolisierung der Leberzellen. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. **29**, 353. 1892.



Diese sind wohl dadurch zu erklären, daß die Verdünnung des Blutes noch viel zu groß war, um die schädliche Wirkung der Ringerlösung auszuschalten. Sehr schwierig ist die Frage nach der Genese der Vakuolen zu beantworten. Zu ihrer Lösung bedarf es weiterer eingehender Untersuchungen. Wir verweisen hier nur auf Rössles[1]) Kapitel: „Vakuolige Degeneration", „Tropfige Entmischung" und „Trübe Schwellung", in denen ähnliche Probleme behandelt werden. Sehr einleuchtend ist die Ansicht Anitschkows[2]), daß es sich bei der Tropfenbildung im Protoplasma um eine Quellung präexistierender Granula oder Mitochondrien handelt. Wir schließen uns hier Raums[3]) Auffassung an, der behauptet, daß es sich bei den Vakuolen um gequollene Granula handelt, die an fuchsinophiler Substanz verarmt sind. Anlaß dazu gab die Feststellung, daß es nicht gelang, die Granula in den vakuolisierten zentralen Partien der fixierten Stückchen nach der Methode von Altmann darzustellen. Sie glückte nur in den peripheren, in denen aber die Vakuolisierung lange nicht so stark ausgeprägt war. Daß sich solche örtlichen Unterschiede in der Verteilung von Schäden zeigen, hat seinen Grund in der Wirkung der Fixationsflüssigkeit, die (z. B. Müller-Formol) hypertonisch ist und die ursprünglich vorhandene Quellung peripherer Teile wieder rückgängig macht.

Eine Beobachtung muß noch erwähnt werden, die um so bemerkenswerter ist, als wir sie bei allen Versuchen gemacht haben. Es ist die ungleichmäßige Veränderung der einzelnen Leberabschnitte, die auf eine ungleichmäßige Durchströmung zurückzuführen ist. Am deutlichsten kann man das bei Durchleitung von Blut sehen. In manchen Abschnitten sind die Gefäße mit Blutkörperchen strotzend gefüllt, in anderen wiederum sind fast keine zu sehen. Wir vermögen nicht mit Sicherheit zu entscheiden, worauf diese Erscheinung zurückzuführen ist. Eine weniger reichliche Durchströmung der oberflächlich gelegenen Partien von Leberlappen, die durch andere überdeckt werden, kann darin ihre Erklärung finden, daß schon dieser geringe Lagerungsdruck genügt, den Capillarkreislauf aufzuheben. Weisen doch die gedrückten Partien nach Durchströmung mit Ringerlösung schon makroskopisch eine viel hellere, nahezu weißliche Färbung auf als die unversehrten. Daß dann in den Präparaten örtliche Ungleichheiten in der Verteilung der Blutkörperchen zu sehen sind, bietet nichts weiter Erstaunliches. Die geformten Bestandteile werden stets dort ihren Weg nehmen, wo der geringste Widerstand ist.

[1]) R. Rössle, Allgemeine Pathologie der Zelle in L. Aschoff, Pathologische Anatomie 1, 321. 1919.

[2]) L. Aschoff und N. Anitschkow s. Fußnote 1, S. 352.

[3]) Siehe Fußnote 1, S. 353.

Unerklärt bleibt, warum sich im Tierkörper, wo ja auch die Leberlappen aufeinander lasten, solche ungleichen Verteilungen niemals geltend machen.

Die Durchleitung von Blut ergab noch einen wichtigen Befund. Zunächst sei bemerkt, daß die geformten Bestandteile, rote und weiße Blutkörperchen, sehr wohl erhalten waren. Auffallend war aber die reichliche Phagocytose von Blutkörperchen durch die Kupfferschen Sternzellen. Man kann da nicht einwenden, daß diese Blutzellen schon von früher her, also etwa noch im Tierkörper phagocytiert wurden, weil wir sie gelegentlich auch nach mehrstündiger Durchleitung reiner Ringerlösung sahen; denn die Phagocytose ist wesentlich reichlicher, wenn man Blut künstlich kreisen läßt. Aus diesem Befund geht unzweifelhaft hervor, daß die Leber trotz der großen Schädigung des Parenchyms noch imstande ist, wichtige Funktionen durch die Kupfferschen Sternzellen zu erfüllen. Er bildet eine neue Stütze für die von Aschoff und seiner Schule vertretene Ansicht, daß die Funktion der Leber eine zweifache ist, wobei den Leberzellen eine andere Bedeutung zukommt, als den Kupfferschen Sternzellen. Es sei hier vor allem auf die Untersuchungen Lepehnes[1]) hingewiesen, der die endothelialen Elemente des Gefäßsystems der Leber mit dem Milzgewebe vergleicht.

Auf gewisse Schwierigkeiten stößt die Erklärung des so häufigen Ödems. Werden die Gefäßwände durch Absterbeerscheinungen durchlässiger, so muß um so mehr Flüssigkeit aus ihnen austreten, je größer der Durchströmungsdruck wird. Die Größe des Ödems wäre dann in direkter Abhängigkeit von dem Druck. Es ist nun von den Durchströmungsversuchen her eine wohlbekannte Tatsache, daß die Leberkapsel für Ringerlösung durchlässig ist, und zwar in um so höherem Grade, je höher der Durchströmungsdruck steigt. Es macht sich dies durch Austritt von Flüssigkeit an der Leberoberfläche bemerkbar. Unsere Präparate stehen nun mit dem Dargelegten in vollkommenem Einklang. Bei einem Durchströmungsdruck von 25 mm Hg fand sich selbst nach kurzer Durchspülung ein viel stärkeres Ödem, als wenn der Versuch unter dem üblichen Druck von etwa 15 mm Hg vorgenommen wurde. Die stärkere Gefäßdurchlässigkeit durch Anwendung von Salzlösungen hat Magnus[2]) bei Transfusion in das Gefäßsystem von Tieren beobachtet.

[1]) G. Lepehne, Milz und Leber. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **64**, 55. 1918.

[2]) Magnus, Über Entstehung der Hautödeme bei experimenteller hydrämischer Plethora. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **42**. 1899.



IV. Die überlebende Leber bei Durchströmung von Kobragift.

Im vorigen Abschnitt wurde beschrieben, wie sich die künstlich durchströmte Leber bei verschieden gestalteter Ernährung aber unter physiologischen Bedingungen verhält. Auf Grund der gewonnenen Erfahrungen konnte daran gedacht werden, die Veränderungen des Organs festzustellen, wenn der Nährlösung Gifte zugesetzt werden. Um die Ergebnisse früherer Versuche[1]) auszubauen und die dabei beobachteten Wirkungen anatomisch zu stützen, erschien es vor allem wünschenswert, Aufschluß zu erhalten über das Aussehen einer Leber, die mit Kobragift durchspült worden war. Nach den schon makroskopisch festgestellten Erscheinungen von Zerstörung erwarteten wir die schwersten Veränderungen des Lebergewebes. In der früher zitierten Arbeit wurden die Vorgänge in einer Leber, durch die Kobragift in Ringerlösung in einer Verdünnung von 1 : 20 000 kreist, folgendermaßen beschrieben: „Es fiel auf, daß die kreisende Flüssigkeit bereits nach einer Viertelstunde eine gelbliche Trübung erfährt, in der Art wie Chylus opalesciert und wie eine eiweißhaltige Flüssigkeit zu schäumen beginnt. Auf der braunen Oberfläche der Leber zeigen sich leicht erhabene weißliche Streifen, die bei längerer Dauer des Versuches ständig an Ausdehnung zunehmen . . . Gleichzeitig werden die äußeren Schichten für die Nährlösung durchlässiger, was sich darin kundgibt, daß das Präparat zu tropfen beginnt, und zwar um so stärker, je länger der Versuch in Gang bleibt."

Vor allem erforderte der Übergang von Eiweiß in die Nährlösung Aufklärung, der in allen Versuchen nachgewiesen wurde und darin nach zweistündigem Kreisen regelmäßig über 0,5% beträgt. Es besteht kein Zweifel, daß Lebergewebe zerfällt, es fragt sich nur, ob es das Leberparenchym ist oder aber das Gefäßwandsystem.

Im histologischen Bilde zeigt sich die Form der Leberzellen im allgemeinen erhalten, doch hat man an einzelnen Stellen den Eindruck, als ob sie kleiner wären, als in der Norm. Das Protoplasma ist auffällig blaß und weist vereinzelt schaumige Struktur auf. Die Quellung der Granula ist dann weitaus nicht so deutlich ausgebildet wie in Präparaten, die längere Zeit mit reiner Ringerlösung durchspült wurden. Die Bildung von Vakuolen ist nur angedeutet und sie ist mehr auf Eiweißzerfall zurückzuführen als auf Flüssigkeitsaufnahme. An den Kernen konnten keine Veränderungen aufgefunden werden.

Konnte man in den bisher beschriebenen Erscheinungen den Ausdruck der Wirkung reiner Ringerlösung erblicken, so lassen die weiteren den Einfluß des Kobragiftes erkennen. Vor allem sind die Leberzellenbalken ganz erheblich auseinandergedrängt und es

[1]) Siehe Fußnote 1, S. 351.



zeigen sich zwischen ihnen Lücken, die nicht einmal bei stärkstem Leberödem zu finden sind. An manchen Stellen gewinnt es den Anschein, als ob Zellen ganz ausgefallen wären. Das erkennt man dann an den dort vorhandenen Zelltrümmern. Die Kupfferschen Sternzellen sind zumeist geschrumpft, ihre Kerne dagegen erhalten. Die durchgreifendsten Veränderungen finden sich an den Gefäßen. Die Wandungen der größeren Gefäßstämme sind vielfach eingerissen, oft auf längere Strecken sogar ganz zerstört. Es zeigt sich in ihnen, ein Zeichen von Zellzerfall, reichliche Niederschlagsbildung. Während aber die größeren Gefäße, wenn auch in sehr geschädigtem Zustand, vorhanden sind, sind die Capillaren meist vollends geschwunden. Auf den Ausfall der Gefäßendothelien sind die breiten Zwischenräume zwischen den Leberzellbalken zurückzuführen. Man erkennt dies am besten aus der beigefügten Abb. 3. An der Zerstörung der Capillaren erkennt man die elektive Wirkung des Kobragiftes, das ja vor allem die Gefäße angreift. Im Gegensatz zu diesen sind die Gallenwege wohlerhalten und zeigen intakten Epithelbesatz. Durch Färbung mittels Sudan vermochte man nicht, eine größere Ansammlung von Fett nachzuweisen.

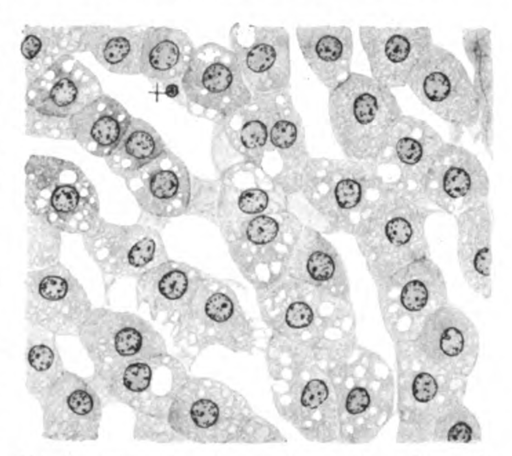


Abb. 3. Schnitt durch eine Leber, die 1h lang mit Kobragift in Ringerlösung (Verdünnung 1 : 20000) durchspült wurde. V. 8 vom 2. VII. 1920. Durchströmungsdruck 14 mm Hg. Auffallend sind die großen Räume zwischen den Leberzellbalken; der Zellzusammenhang in diesen ist stellenweise aufgehoben. Die Leberzellen selbst sind an einzelnen Stellen gesprengt. Die Gefäßendothelien fehlen fast völlig. Im ganzen Gesichtsfelde ist bloß eine Kupffersche Sternzelle sichtbar (+). Homog. Imm. $^1/_{12}$ Ok. 3.

Vergleicht man die geschilderten histologischen Bilder mit den Befunden von Nowak im Jahre 1898[1]), so besteht bezüglich der Vakuolisierung der Leberzellen, die wir aber nach den Erfahrungen mit reiner Ringerlösung nicht als spezifisch für das Kobragift ansehen können, und der schlechten Färbbarkeit der Altmannschen Granula Übereinstimmung. Wenn im übrigen die Feststellungen Nowaks von den unserigen abweichen, so ist dies im wesentlichen durch die ganz verschiedenartige Versuchsanordnung begründet. Nowak spritzte das Kobragift Meerschweinchen ein und untersuchte nach ihrem Tode die

[1]) J. Nowak, Etude expérimentale des altérations histologiques, produites dans l'organisme par les vénins des serpents vénineux et des scorpions. Ann. de l'inst. Pasteur **12**, Nr. 6. 1898.

Organe; trat der Tod sehr rasch nach der Injektion ein, so fand er das Leberzellprotoplasma nur etwas trüb und gekörnt; die Granula färben sich nach Altmann am Rande deutlich, die in der Mitte gelegenen bleiben ungefärbt. Verlief die Vergiftung etwas langsamer, dann zeigte sich das Protoplasma an gewissen Stellen geschrumpft, es entstehen unscharf abgegrenzte Vakuolen. In späteren Phasen der Vergiftung wird der Zellinhalt zum Teil nekrotisch und zerfällt. In diesem Falle waren auch bereits die Kerne in Mitleidenschaft gezogen; ihre Umrisse waren zwar noch scharf und deutlich, aber sie enthielten nur sehr wenig Chromatin in Gestalt kleiner Körnchen. Je stärker die protoplasmatischen Veränderungen ausgesprochen waren, desto intensiver litten die Zellkerne. Entsprechend dem Grade der Protoplasmanekrose nahm das Kernchromatin ab und büßte seine Färbbarkeit ein. Schließlich blieb von der Leberzelle nichts anderes mehr übrig als ein gekörntes Protoplasma ohne Kern. Bei Tieren, welche an der Vergiftung nicht sofort zugrunde gingen, sondern einige Zeit noch am Leben blieben, fand Nowak fettige Degeneration der Leber, sowie Veränderungen der Gallenwege, deren Epithelschicht gequollen, trübe geschwollen und vakuolisiert war. Bei unseren Versuchen war natürlich eine fettige Degeneration nicht zu erwarten, welche als der Ausdruck eines langsamer fortschreitenden Vergiftungsprozesses aufzufassen ist. Anderseits vermissen wir wieder die Quellung der Leberzellen, die von Nowak als charakteristisch für eine akute Vergiftung angeführt wurde. Nun haben wir zweifellos mit einer viel größeren Giftdosis gearbeitet; es kreisten durch die Leber eine Stunde lang etwa 6 mg Kobragift, also ungefähr das Tausendfache der für ein Meerschweinchen tödlichen Dosis. Ist schon die absolute Menge des Giftes sehr viel höher als in Nowaks Tierversuchen, so ist die von uns verwendete Konzentration noch um ein Beträchtliches größer, da ja ein und dieselbe Menge stets bloß die Leber passiert und sich nicht wie im Tierkörper über eine große Zahl von Organen verbreiten kann. Unter Berücksichtigung dieser Verhältnisse stehen unsere Befunde mit den seinigen in keinem Widerspruch. Bei der mit Kobragift durchströmten Leber sehen wir ein Mittelding zwischen den Symptomen akuter und chronischer Vergiftung, und was in unserem Fall an Zeit fehlt, wird durch die größere Giftmenge wettgemacht.

Die schweren Zerstörungsprozesse haben im histologischen Bild ihre Aufklärung gefunden, wenn auch in einem anderen Sinn. Das Eiweiß, das in die kreisende Flüssigkeit übergeht, entstammt nämlich zum geringsten Teil den eigentlichen Leberzellen; es stellt vielmehr die Zerfallsprodukte der Lebergefäßwandung dar. — Es muß hier noch mit einigen Worten auf eine Erscheinung eingegangen werden, die nach zweistündigem Kreisen von Kobragift-Ringerlösung zur Beobachtung



gelangt und darin besteht, daß nun neu eingeführte Blutkörperchen fortlaufend hämolysiert werden[1]). Daran kann das Kobragift direkt nicht Schuld tragen, weil die Wirkung im Organ noch in einer Verdünnung in Erscheinung tritt, die das Millionenfache der Grenze beträgt, bei der im Reagensglase die Hämolyse versagt. Wie die histologischen Untersuchungen gelehrt haben, besteht ein solches Organ eigentlich nur noch aus geschädigten Leberzellen. Es wäre denkbar, daß die Blutkörperchen diesen gegenüber schutzlos sind und zum Zerfall gebracht werden. Doch befinden wir uns hier an der Grenze dessen, was wir mit unseren experimentellen Methoden aufzuklären vermögen, und dadurch ist weiteren theoretischen Überlegungen Einhalt geboten.

V. Die überlebende Leber nach Durchströmung mit a) Hämagglutininen, b) Bakterien und Bakterienagglutininen sowie c) Tetanustoxin[2]).

a) Leitet man durch die Leber einen auf Hammelblutkörperchen eingestellten Amboceptor in einer Verdünnung von 1:500 und schickt gleichzeitig eine 5proz. Hammelblutkörperchen-Aufschwemmung durch, so werden diese in einer gewissen Zeit vollständig aus der kreisenden Flüssigkeit herausgenommen. Die Zeit, in der sich dieser Vorgang abspielt, der als Organbindungsphänomen von M. Hahn und E. v. Skramlik beschrieben wurde, hängt von der Schnelligkeit ab, mit der der Amboceptor an die Leberzellen verankert wird. Man kann diese Erscheinung auf zweierlei Weise hervorrufen: einmal, indem man Hammelblutkörperchen-Amboceptor und die dazu passenden Blutkörperchen gleichzeitig kreisen läßt, oder aber, indem man die Leber zuerst 2 Stunden mit der Amboceptorlösung durchströmt und dann die Blutkörperchen einführt. Der Effekt ist in den beiden Versuchsmodifikationen derselbe, während aber im ersten Fall die Herausnahme der Blutkörperchen erst nach einer Stunde auftritt, erfolgt sie im zweiten Fall sogleich. Auf der Oberfläche der Leber bilden sich tiefrote Infarkte, die scharf umgrenzt sind, an einzelnen Stellen als Punkte, an andern als größere Herde imponieren. Das Aussehen einer solchen Leber ist in der beigefügten Abb. 4 zu erkennen.

Es lag die Vermutung nahe, daß es sich bei diesem Phänomen um eine im Organ selbst stattfindende Agglutination der roten Blutkörperchen handelt, die auf die Wirkung des Amboceptors zurückgeführt werden muß. Diese Annahme fand durch die histologische Untersuchung ihre volle Bestätigung. Das Leber-

[1]) Siehe Fußnote 1, S. 351.

[2]) Vgl. M. Hahn u. E. v. Skramlik, Versuche mit Antigenen und Antikörpern an der überlebenden, künstlich durchströmten Leber II. Versuche mit Tetanusantitoxin. Zeitschr. f. Biochem. **112**, S. 151. 1920.

zellprotoplasma zeigt eine kleintropfige Vakuolisierung, ist aber im übrigen so dunkel wie in der Norm. Ein Ödem ist nur angedeutet, was ja in vollkommener Übereinstimmung mit der Versuchsdauer von nur 1 Stunde steht. Ein ganz eigenartiges Bild bilden die Blutgefäße (s. Abb. 5). Einzelne sind strotzend mit Blutkörperchen gefüllt, andere dagegen sind leer, ein Verhalten, das der Herdbildung durchaus entspricht. Betrachtet man die mit Blutkörperchen gefüllten Gefäße, dann fällt auf, daß sich stets ein größerer Herd von verbackenen Blutkörperchen findet. Um diesen herum sind andere Blutkörperchen ganz lose angeordnet. Zwischen dem Herd und der Gefäßwand

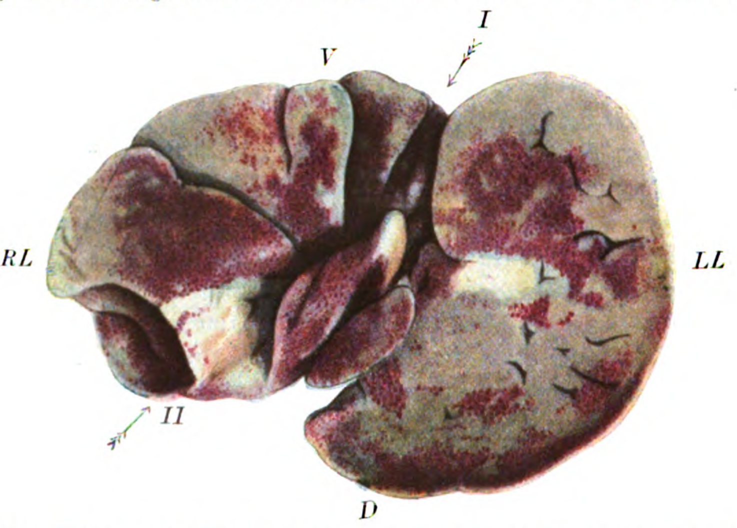


Abb. 4. Unterfläche der Meerschweinchenleber in Originalgröße. Präparat in Kaiserlingscher Flüssigkeit. V. 6 vom 27. III. 1919. Durchströmungsdruck 18 mm Hg. Organbindungsphänomen. Erst Durchleitung $1^1/_2{}^h$ lang $2^1/_2\%$ Hammelblutkörperchenamboceptor, dann 5% Hammelblutkörperchenaufschwemmung in Ringerlösung. Man erkennt die diffuse hämorrhagische Infarktbildung, die sich von dem blassen Grundton des Gewebes wohl abhebt und punktförmig ist. *V, D, RL, LL* bedeuten ventral, dorsal, rechts und links lateral. Mit dem Pfeil I ist die Lage der Gallenblase, mit II die Eintrittsstelle der Vena cava inferior bezeichnet.

befindet sich meist ein schmaler freier Raum. Es handelt sich um eine Blutkörperchen-Agglutination, die indes keine völlige ist, denn man sieht in den meisten Gefäßen auch einzeln liegende Blutkörperchen. Dieser mikroskopische Befund widerspricht durchaus nicht den experimentellen Beobachtungen, bei denen eine völlige Herausnahme der Blutkörperchen in Erscheinung kam. Kann man sich doch sehr wohl vorstellen, daß durch die erfolgte Agglutination eine Verstopfung der Capillaren eintritt, die durchaus genügt, um auch andern, nicht agglutinierten Blutkörperchen den Durchgang zu verwehren. Mit dieser Gefäßverstopfung stimmt auch überein, daß mit ihrem Eintreten der Durchströmungsdruck erheblich ansteigt. Es bleibt nur ungeklärt, welche Rolle der Amboceptor bei diesem Vor-

gang spielt. Die Annahme wäre nicht statthaft, daß sich an den Stellen der Agglutination noch Amboceptor findet, der selbst durch eine wiederholte Ausspülung der Leber nicht entfernt wurde. Man kann auch nicht einwerfen, daß die ungleiche Verteilung resp. Entfernung durch die örtlich verschiedene Beschaffenheit der Leberzellen erklärt ist, wie sie in Abschnitt III ausdrücklich beschrieben wurde. Ist auch eine ungleichmäßige Durchblutung des Organs anzunehmen, so wäre es doch ganz erstaunlich, daß die Bahnen, in denen sich die Flüssigkeit bewegt, in einem und demselben Versuch wechseln sollten. Das ist wohl mit großer Sicherheit auszuschließen, weil es nur als Zufall bezeichnet werden müßte, wenn die Blutkörperchen an die Lagerungsstätte des Amboceptors gelangen sollten, während die zur Spülung verwendete Ringerlösung dorthin nicht vorzudringen vermochte. Aus all diesen Erwägungen geht hervor, daß das Haften des Amboceptors im Gewebe kein bloßer physikalischer Adsorptionsvorgang sein kann, daß es sich vielmehr dabei entweder um eine chemische Bindung oder aber um eine Beeinflussung des Gewebes handelt, die dadurch wahrscheinlicher wird, daß die festgestellte Verminderung des Amboceptors in der kreisenden Flüssigkeit noch nicht einmal die Hälfte des ursprünglichen Wertes betrug. Auch bei diesen Vorgängen kommt, so hat es wenigstens den sicheren Anschein, den Kupfferschen Sternzellen große Bedeutung zu.

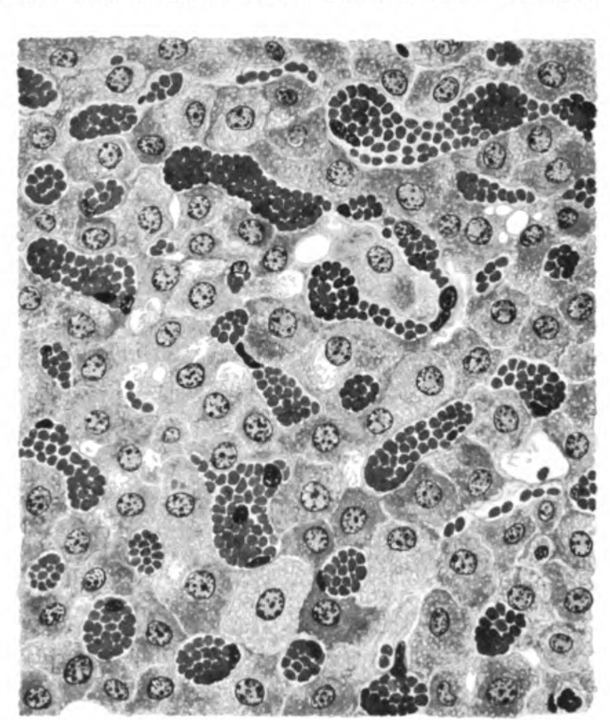


Abb. 5. Schnitt durch eine Leber, in der das Organbindungsphänomen hervorgerufen wurde. Gleichzeitiges Durchleiten von Amboceptor und 5% Hammelblutkörperchenaufschwemmung in Ringerlösung 1h lang. V. 14 vom 4. VIII. 1920. Durchströmungsdruck 17 mm Hg. Man beachte die verhältnismäßig geringen Gewebsänderungen, vereinzelt ist schaumige Zellentartung zu sehen. Die Gefäße sind sämtlich strotzend mit Blutkörperchen gefüllt. Überall ist ein Agglutinationsherd ausgeprägt, der von losen, einzelnen Blutkörperchen umlagert ist. Homog. Imm. 1/12 Ok. 3.

b) Recht interessante Bilder fanden sich bei Untersuchungen mit Bakterien und Bakterienagglutininen. Sie knüpfen an die

Feststellung an [1]), daß kreisende Agglutinine mit der Zeit in geringen Mengen in das Lebergewebe aufgenommen werden, sich durch Auswaschen nicht mehr daraus entfernen lassen und so eingeführte Bakterien agglutinieren. Bevor wir jedoch auf diese Versuche eingehen, empfiehlt es sich, das Verhalten von Kolibakterien beim Durchgang durch die Leber zu studieren, welches darum von so großer Bedeutung ist, weil ja der Leber die Funktion des Abfiltrierens von Fremdkörpern aus dem Blut zugesprochen wird. Die Bestimmung der Bakterienzahl in der kreisenden Flüssigkeit hatte in der ersten Stunde eine Abnahme der Bakterien etwa auf die Hälfte ergeben, von da ab ein Wachstum bis etwa aufs 100fache nach Ablauf der nächsten zwei Stunden. Die gefundene Verminderung schien die Ansicht von einer Filtrationswirkung der Leber sehr zu stützen. Zu unserer großen Überraschung war die Zahl der Bakterien im histologischen Bild der Leber eine außerordentlich geringe: sie lagen in den Gefäßen ganz vereinzelt. Nirgends waren sie zusammengelagert, gelegentlich lag ein Stäbchen in einer Kupfferschen Sternzelle, war also phagocytiert; doch ist dieser Befund ein sehr seltener. Dieses Versuchsergebnis bedeutet, daß von einer Filtrationswirkung der Leber für Bakterien nicht die Rede sein kann. Dies leuchtet auch ein, wenn man in Erwägung zieht, daß sehr viel größere Gebilde wie z. B die roten und weißen Blutkörperchen anstandslos die Lebercapillaren passieren. Man muß also nach einer andern Erklärung für die Verminderung der Bakterien nach einer Stunde Kreisen suchen. Diese könnte durch die Annahme gegeben sein, daß eine Abtötung und Auflösung im Lebergewebe stattfindet. Indessen muß diese Vermutung erst durch eigene Versuche auf ihre Richtigkeit geprüft werden.

Die Untersuchung einer Leber, durch die ein typhus- oder koliagglutinierendes Serum hindurchgeschickt wurde, deren Gewebe imstande ist, selbst nach wiederholter Ausspülung mit Ringerlösung die passenden Bakterien zu agglutinieren, ergab folgenden Befund: In den zwischen den Leberzellbalken gelegenen Capillaren sind massenhaft Bakterien zu sehen. Sie liegen fast immer den Gefäßwänden an. Viele lagern isoliert, zahllose aber in Haufen. Das Capillarenlumen ist häufig wie mit agglutinierten Bakterien ausgegossen. Die Erscheinung ist so ausgeprägt, daß an der Richtigkeit ihrer Deutung, nämlich der Agglutination, nicht gezweifelt werden kann. Wichtig ist auch unter diesen Bedingungen das Verhalten der Bakterien zu den Kupfferschen Sternzellen. Häufig findet man (s. Abb. 6) in ihrem Leib mehrere Bakterien, vereinzelt sogar ganze Haufen. Der Ort der Bakterienagglutination ist der gleiche wie bei der Agglutination der Blutkörperchen, es handelt sich um die Lebercapillaren. Daß

[1]) Siehe Fußnote 1, S. 351.



auf diese Weise Verstopfungen eintreten können, die zu einer Steigerung des Durchströmungsdruckes Anlaß geben, ist ganz augenscheinlich. An dem Zustandekommen der ganzen Erscheinung hat der vorhergehende Durchgang von Agglutinin sicher den größten Anteil. Wahrscheinlich wird dieses auch an einzelnen Stellen verankert, so zwar, daß es auch in gebundenem Zustand seine Funktion auszuüben vermag. Ein Festhaften aus physikalischen Ursachen ist hier ebensowenig anzunehmen wie bei den Hämagglutininen, und wir verweisen auf die in diesem Absatz gegebenen Ausführungen zur Stützung unserer Ansicht.

c) Die Durchleitung von Tetanustoxin durch die Leber führte, wie das histologische Bild ergab, zu keiner spezifischen Änderung. Derart behandelte Organe unterscheiden sich mikroskopisch in keiner Weise von denen, die längere Zeit von Ringerlösung durchströmt wurden.

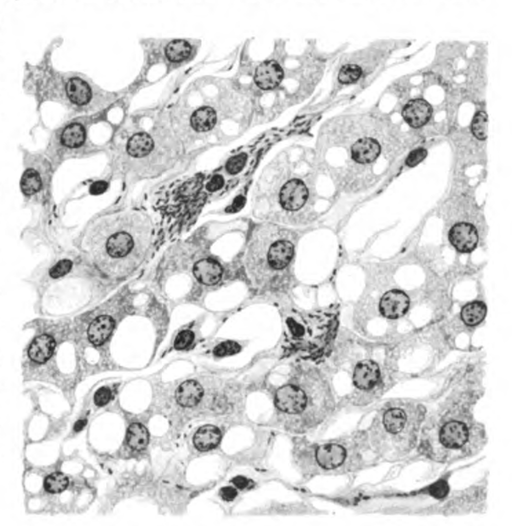


Abb. 6. Schnitt durch eine Leber, die zuerst 1 h lang mit koliagglutinierendem Serum in Ringerlösung (Verdünnung 1 : 1000), nach dessen gründlicher Ausspülung eine weitere Stunde mit einer Aufschwemmung von Kolibakterien durchspült wurde. V. 13 vom 18. XII. 1919. Durchströmungsdruck 16 mm Hg. Die Leberzellen sind hochgradig geschädigt; eine Wirkung, die vielleicht nicht allein auf die Ringerlösung zurückzuführen ist, sondern auch auf das Agglutinin. In den Kupfferschen Sternzellen erkennt man ganze Haufen von Bakterien, auch in den Gefäßen sind ganze Züge, die zu Verstopfungen Anlaß geben. Homog. Imm. $^1/_{12}$ Ok. 3.

VI. Zusammenfassung.

Fassen wir die Ergebnisse der Untersuchung zusammen, so läßt sich im Zusammenhang mit den von M. Hahn und E. v. Skramlik gewonnenen Ergebnissen folgendes feststellen:

1. Die Ringerlösung erweist sich in Durchströmungsversuchen als zellschädigend. Schon nach einer kurzdauernden Ausspülung der Leber zur Entfernung der Blutreste erscheint das Protoplasma grob granuliert im Gegensatz zur feinen Verteilung der Körnchen, wie sie ein normales Organ aufweist. Die Schädigungen wachsen mit der Länge der Versuchsdauer. Die grobe Granulierung des Protoplasmas weicht einer fortschreitenden Vakuolisierung und es tritt jener Zustand ein, den man als trübe Quellung und Schwellung bezeichnet. Durch das Ödem, welches auf Austritt von Flüssigkeit aus den Gefäßen zurückzuführen ist, werden die Leberzellbalken auseinandergedrängt und die Kupfferschen Sternzellen von den Leberzellen abgehoben. Die Ringerlösung schädigt also vor allem

das Leberzellprotoplasma. Daß die angeführten Zellschäden keine Wirkung des Durchströmungsdruckes sind, beweisen Versuche mit verdünntem Serum und Blut.

2. Die Wirkung des Kobragiftes äußert sich in einer vollkommenen Zerstörung der Capillarendothelien, daneben in einer teilweisen Auflösung des Zellverbandes in den Balken. Das in der kreisenden Flüssigkeit nachweisbare Eiweiß entstammt den zerstörten Gefäßwänden und Kupfferschen Sternzellen.

3. Das „Organbindungsphänomen" ist eine in den Capillaren stattfindende Agglutination von Blutkörperchen, an der die Kupfferschen Sternzellen mit großer Wahrscheinlichkeit beteiligt sind. Die gleiche Bemerkung gilt auch für die Erscheinungen der Bakterienagglutination als Folge der vorangegangenen Durchleitung von Agglutininen durch die Leber.

Kehren wir nun zu der eingangs aufgeworfenen Frage nach dem Überleben des Organs durch seinen Einschluß in einen künstlichen Kreislauf zurück, so müssen wir sagen, daß wir hierfür nur ein einziges Kriterium gefunden haben, und zwar die im histologischen Bild erfaßte Tatsache, daß die Leber vermöge der Kupfferschen Sternzellen noch zu phagocytieren vermag, und zwar sowohl rote Blutkörperchen wie auch Bakterien. Die an den Leberzellen gefundenen Schädigungen sind eine unmittelbare Folge der Nährlösung und bedeuten wohl eine Beeinträchtigung der Funktion, nicht aber ihre Aufhebung. Wie beim Herzen, so haben auch die Versuche bei der Leber gezeigt, daß Serum und Blut die beste Nährlösung bilden.

Autorenverzeichnis.




UNIVERSITY OF MINNESOTA
biom,per bd.11
stack no.159
Zeitschrift f ur die gesamte experimente
3 1951 002 765 170 Y